

Guz chromochłonny/przyzwojaki i powiązane zespoły dziedziczne: zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2, choroba von Hippa-Lindau, nerwiakowłóknikowatość typu 1 i zespół pheochromocytoma-paraganglioma typu 1–4.

Informacje dla pacjentów i ich rodzin

Hartmut P.H. Neumann, MD, Freiburg, Niemcy

Wydanie: Wrzesień 2012 r.

Tłumaczenie na język angielski

Kathrin S. Michelsen, PhD, i Run Yu, MD, PhD

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Zaprobowane przez

Marta Barontini, Graeme Eisenhofer, Oliver Gimm, Ronald de Krijger, Jaques Lenders, William M Manger, Giuseppe Opocher, Mercedes Robledo, Werner Schmid, Henri Timmers, Martin K Walz, Nelson Wohllk, William F Young

© 2012 by Prof. Neumann

tłumaczenie na język polski

Prof. dr hab.n. med. Mariola Pęczkowska

Dr hab. n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

Prof. dr hab. n. prof. Jarosław B. Ćwikła

Przynależność instytucyjna oraz adresy e-mail lekarzy i badaczy, którzy przyczynili się do tłumaczenia na język angielski i/lub zatwierdzili jego treść.

Hartmut P.H. Neumann, MD, Preventive Medicine Unit University of Freiburg, Niemcy,
hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Marta Barontini, MD; PhD, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE-CONICET Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”, Buenos Aires, Argentyna. E-mail:
mbarontini@cedie.org.ar

Graeme Eisenhower, MD, Klinika Medyczna, Uniwersytet w Dreźnie, Niemcy. E-mail:
graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de

Oliver Gimm, MD, Department of Surgery, University of Linköping, Szwecja. E-mail:
oliver.gimm@liu.se

Ronald de Krijger, MD, Department of Pathology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Holandia. E-mail: r.dekrijger@erasmusmc.nl

Jacques W.M. Lenders, MD, Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Holandia. E-mail: j.lenders@aig.umcn.nl

William M. Manger, MD, PhD, przewodniczący, National Hypertension Association of the USA, Nowy Jork. E-mail : nathypertension@aol.com

Mihaela Maria Muresan, MD, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-Bains, Francja, e-mail : m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

Giuseppe Opocher, MD, Department of Medical and Surgical Sciences, Familial Cancer Clinic, Veneto Institute of Oncology, University of Padova, Włochy. E-mail: giuseppe.opocher@unipd.it

Mercedes Robledo, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madryt, Hiszpania. Email: mrobledo@cnio.es

Kurt Werner Schmid, MD, Instytut Patologii, Uniwersytet w Essen, Niemcy. E-mail: KW.Schmid@uk-essen.de

Henri Timmers, MD, PhD, Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Holandia. E-mail: h.timmers@endo.umcn.nl

Martin K. Walz, MD, Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal Invasive Chirurgie, Kliniken Essen-Mitte, Niemcy. E-mail: mkwalz@kliniken-essen-mitte.de

Nelson Wohllk, MD, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, Universidad de Chile, Chile. E-mail: nwohllk@gmail.com

William F Young, MD, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA. E-mail: wyoung@mayo.edu

Darowizny

Niniejsza broszura dotycząca guza chromochłonnego/paraganglioma oraz powiązanych zaburzeń jest dostępna bezpłatnie.

Naszym celem było i pozostaje zapewnienie pacjentom dostępu do rzetelnych informacji na temat tych nowotworów. Zainicjowaliśmy tłumaczenie materiałów na wiele języków, ponieważ wierzymy, że kluczowe informacje o tych chorobach powinny być dostępne w języku ojczystym pacjentów.

Dodatkowo udostępniliśmy adresy e-mail lekarzy specjalizujących się w tej dziedzinie, takich jak endokrynolodzy, otolaryngolodzy, genetycy czy chirurdzy endokrynologiczni, aby ułatwić kontakt z ekspertami w poszczególnych krajach. Zarówno oryginalna niemiecka broszura, jak i jej tłumaczenia spotkały się z bardzo pozytywnym odbiorem wśród pacjentów, z których niektórzy zdecydowali się na przekazanie darowizn.

Będziemy niezmiernie wdzięczni za wszelkie formy wsparcia finansowego. Darowizny powinny trafiać bezpośrednio do ośrodków medycznych zajmujących się pacjentami lub do krajowych i międzynarodowych organizacji, które zapewniają najlepszą opiekę osobom z guzami chromochłonnymi, paraganglioma oraz pokrewnymi schorzeniami.

W sprawie darowizn prosimy o kontakt z prof. Hartmutem Neumannem (hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de) lub głównym tłumaczem danego języka.

Adresy e-mail osób, które opiekują się chorymi z pheochromocytoma/paraganglioma i mogą służyć konsultacjami w Polsce:

Mariola Pęczkowska, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie. E-mail: mpeczkowska@ikard.pl

Andrzej Januszewicz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie. E-mail: ajanuszewicz@ikard.pl

Jarosław Ćwikła, Warmiński Uniwersytet Medyczny, Gammed Warszawa. E-mail: jbcwikla@interia.pl

Agnieszka Kolasińska – Ćwikła, Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa. E-mail: Agnieszka.Kolasinska-Cwikla@nio.gov.pl

Andrzej Cichocki, Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa. E-mail: cichockia@op.pl

Radosław Samsel, Narodowy Instytut Onkologii, Warszawa. E-mail: radeksamsel@o2.pl; radoslawsamsel@coi.gov.pl

Mirosław Litwin, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. E-mail: m.litwin@ipczd.pl

Jolanta Antoniewicz, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. E-mail: j.antoniewicz@ipczd.pl

Urszula Ambroziak, Warszawski Uniwersytet Medyczny. Email:
uambroziak@wum.edu.pl

Lucyna Papierska, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
Warszawa. E-mail: lucyferysia@wp.pl

Kornelia Hasse-Lazar, Narodowy Instytut Onkologii, Gliwice. E-mail:
kornelia.hasse-lazar@gliwice.nio.gov.pl

Barbara Jarzab, Narodowy Instytut Onkologii, Gliwice. E-mail:
barbara.jarzab@gliwice.nio.gov.pl

PRZEDMOWA I PODZIĘKOWANIA

Niniejsza broszura ma na celu przedstawienie najnowszych informacji na temat guzów chromochłonnych i paraganglioma (PPGL), w tym ich dziedzicznych postaci. Powstała na prośbę naszych pacjentów, w oparciu o wieloletnie doświadczenie kliniczne i naukowe, a także owocną współpracę ze specjalistami z Freiburga, Niemiec oraz innych krajów.

Pragnę skorzystać z tej okazji, aby wyrazić wdzięczność wszystkim, którzy uczestniczyli w licznych spotkaniach – zarówno poświęconych indywidualnym historiom rodzinnym, jak i projektom badawczym. Wyniki badań naukowych, które miałem przyjemność koordynować lub w których uczestniczyłem, a które zostały opublikowane w czasopiśmie naukowych, znalazły odzwierciedlenie w tym opracowaniu. Ich pełne zestawienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo.

SPIS TREŚCI

1. Wskazówki dla czytelników
2. Kryteria jakości ośrodków eksperckich leczących guzy chromochłonne i paraganglioma głowy i szyi
3. Co to jest guz chromochłonny? Co to jest przyzwojak (paraganglioma)
4. Jak niebezpieczny jest guz chromochłonny?
5. Objawy guza chromochłonnego i paraganglioma głowy i szyi
6. Diagnostyka laboratoryjna (biochemiczna)
7. Obrazowanie
8. Postępowanie przedoperacyjne Paraganglioma pacjentów z guzem i/lub przyzwojakami
9. Operacja guza chromochłonnego
10. Chirurgia przyzwojaków głowy i szyi
11. Histologia
12. Opieka pooperacyjna
13. Złośliwy guz chromochłonny i złośliwe paraganglioma głowy i szyi
14. Wyjątkowe sytuacje kliniczne
15. Molekularna diagnostyka genetyczna
16. Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (MEN2)
17. Choroba von Hippel-Lindau i guz chromochłonny
18. Nerwiakowłóknikowatość typu 1 i guz chromochłonny
19. Zespoły pheochromocytoma/paraganglioma typu 1 do typu 4.

(SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)

20. Nowe geny predysponujące do dziedzicznych postaci guza chromochłonnego

21. Mutacje, kod genetyczny

22. Kryteria jakości dla ośrodków leczenia guza chromochłonnego i Paraganglioma

23. Tabela mutacji wykrytych w laboratorium we Freiburgu

24. Piśmiennictwo

1. WSKAZÓWKI DLA CZYTELNIKÓW

W tym opracowaniu staraliśmy się przekazać czytelnikowi szeroką wiedzę na temat zagadnień klinicznych, które mogą mieć istotne znaczenie dla pacjentów z guzem chromochłonnym/paraganglioma. Każda sekcja zawiera omówienie kluczowych kwestii. Dołożyliśmy starań, aby język był przystępny i umożliwiał zrozumienie wszelkich medycznych niuansów. Będziemy niezmiernie wdzięczni za wszelkie sugestie dotyczące poprawienia tej broszury i chętnie uwzględnimy je w kolejnych, zaktualizowanych wydaniach.

2. Kryteria jakości ośrodków eksperckich leczących guzy chromochłonne i paraganglioma głowy i szyi

Pacjenci z guzem chromochłonnym i/lub paraganglioma powinni być leczeni w ośrodkach medycznych, które posiadają szczególne doświadczenie w leczeniu tych rzadkich chorób. Szacuje się, że rocznie rozpoznaje się około 10 nowych przypadków

guzów chromochłonnych/paraganglioma. Pacjenci ci powinni mieć dostęp do nowoczesnych metod diagnostyczno-leczniczych, w tym m.in. diagnostyki molekularnej oraz konsultacji w ramach zespołów wielodyscyplinarnych. Wymaga to obecności wysoko specjalistycznych laboratoriów, konsultacji genetycznych oraz wsparcia klinicznego. Dlatego zaleca się, aby leczenie pacjentów z guzem chromochłonnym odbywało się w zintegrowanych, interdyscyplinarnych ośrodkach medycznych, co powinno stać się standardem opieki zdrowotnej w przyszłości.

W Polsce opieka nad pacjentami z guzem chromochłonnym i paraganglioma opiera się na współpracy specjalistów z różnych dziedzin medycyny. Lekarze różnych specjalności – endokrynolodzy, chirurdzy, genetycy, otolaryngolodzy i inni – łączą swoją wiedzę i doświadczenie, aby zapewnić pacjentom kompleksową diagnostykę i leczenie.

Takie interdyscyplinarne podejście, choć różni się od modelu wyspecjalizowanych ośrodków referencyjnych funkcjonujących w innych krajach, również może stanowić skuteczny sposób opieki nad pacjentami. Kluczowe jest, aby współpraca pomiędzy specjalistami była dobrze skoordynowana, a pacjenci mieli dostęp do nowoczesnych metod diagnostyki, w tym badań genetycznych, oraz leczenia opartego na aktualnych wytycznych. (Przypisek tłumacza).

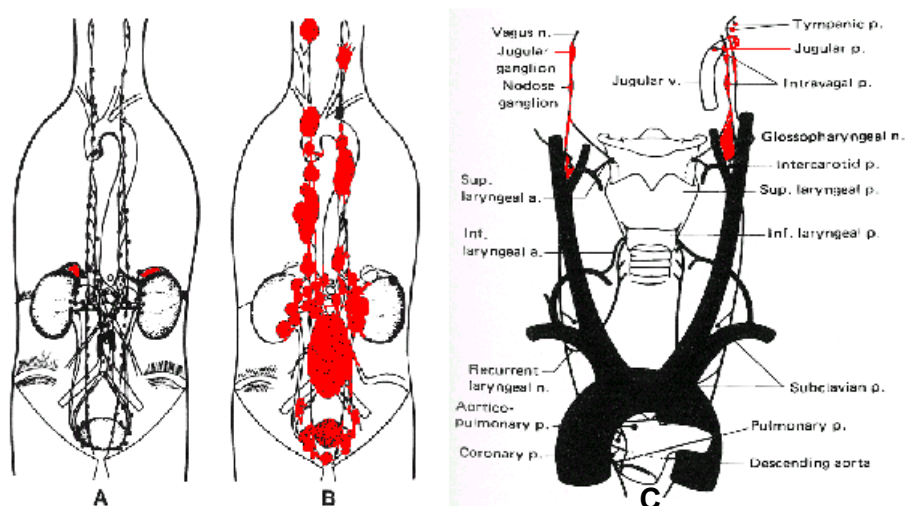
3. CO TO JEST GUZ CHROMOCHŁONNY? CO TO JEST PRYZWOJAK (PARAGANGLIOMA)

Układ nerwowy reguluje wiele procesów zachodzących w organizmie człowieka. Wiele z tych procesów jest kontrolowanych autonomicznie (tzn. "automatycznie"), na przykład tętno, ciśnienie krwi, poziom tlenu we krwi, równowaga kwasowo-zasadowa (pH) krwi,

oddychanie, dopływ krwi do narządów, regulacja temperatury ciała i trawienie. Ludzkie ciało posiada szczególną sieć regulacyjną, zwaną autonomicznym układem nerwowym, którego częścią są ciała przyzwojowe, tzw. paraganglia (rys. 1). Nadnercza, a dokładniej ich rdzeń, są największymi paragangliami w organizmie. Nadnercza mają wymiary około 3 x 3 x 1 cm i znajdują się nad nerkami. Składają się one z rdzenia („medulla”) oraz otaczającej go kory. Guzy wywodzące się z rdzenia nadnerczy nazywane są guzami chromochłonnymi (pheochromocytoma) (rys. 1, 2).

Paraganglia (ciała przyzwojowe) znajdują się w różnych miejscach ciała, przede wszystkim w klatce piersiowej i jamie brzusznej, często w pobliżu dużych tętnic. Guzy rozwijające się z tych ciał przyzwojowych nazywane są przyzwojakami (paraganglioma) (rys. 3).

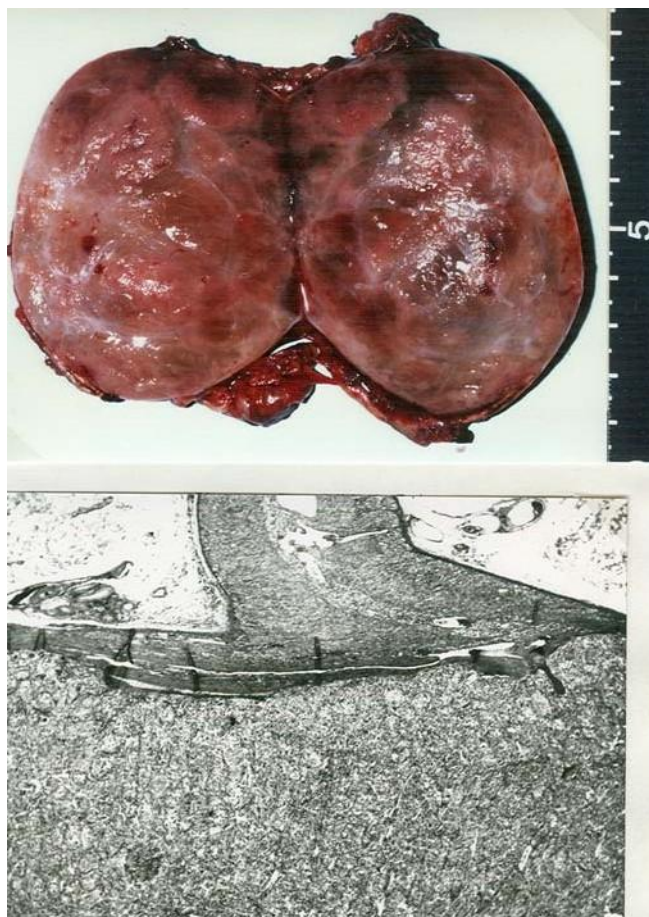
Guzy chromochłonne (rys. 2-4) są zazwyczaj łagodne i nie dają przerzutów. Wytwarzają one nadmierne ilości hormonów, zwanych katecholaminami, do których należą adrenalina (epinefryna) oraz noradrenalina (norepinefryna). Hormony te są produkowane przez nadnercza lub paraganglia pozanadnierzowe. Ich metabolity, takie jak metanefryna, normetanefryna oraz kwas wanilinomigdałowy, można wykryć we krwi i moczu.



Rycina 1: Układ przyzwojowy i lokalizacje guza chromochłonnego w nadnerczach (po lewej), guza chromochłonnego poza nadnerczami (w środku) i paraganglioma głowy i szyi (po prawej). Lokalizacje guza chromochłonnego i paraganglioma głowy i szyi przedstawiono na czerwono. A, B na podstawie Manger i Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 za zgodą dr Manger, C na podstawie Glenner CC, Grimley PM Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974.

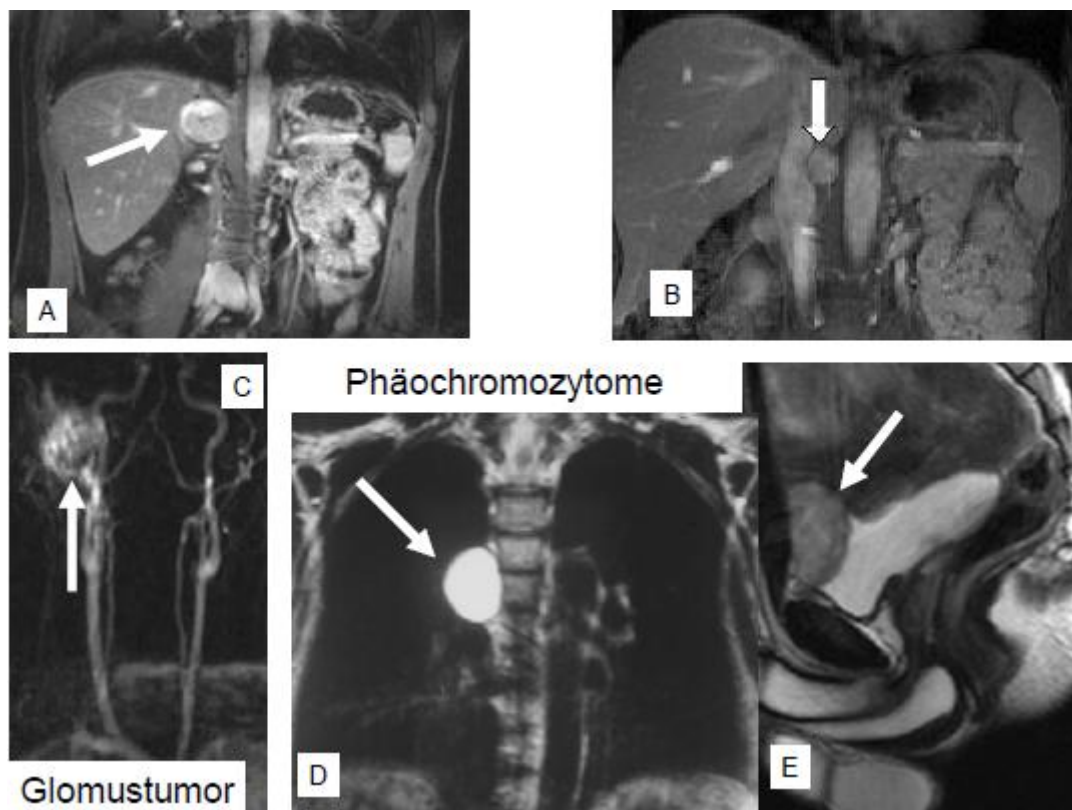


Rycina 2: Guz chromochłonny lewego nadnercza. Widok od przodu. Po lewej: TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy po podaniu kontrastu. Po prawej: [18 F] DOPA-PET tych samych obszarów ciała. Widoczny guz lewego n a d n e r c z a , poza tym wątroba, nerki z zakontrastowaną miedniczką nerkową i aktywność tła.



Rycina 3: Guz chromochłonny nadnercza o średnicy 7 cm. Góra: wycięty guz, przecięty w środku i otwarty. Dół: Tkanka guza znajduje się w dolnych 2/3 obrazu, a powyżej widoczna jest prawidłowa tkanka nadnercza otoczona jaśniejszą tkanką tłuszczową (po lewej i prawej stronie).

Objawy kliniczne guza chromochłonnego/paraganglioma zależą od ich aktywności hormonalnej. Wynikają one przede wszystkim z działania katecholamin na układ sercowo-naczyniowy. Najczęstszym objawem jest podwyższone ciśnienie krwi. Znaczny wzrost ciśnienia krwi w skrajnych przypadkach może zagrażać życiu i prowadzić do niewydolności serca i krwotoku mózgowego (udar).



Rycina 4: Guz chromochłonny i paraganglioma głowy i szyi na obrazach radiologicznych.

U góry po lewej: Guz chromochłonny prawego nadnercza (strzałka). MRI, widok z przodu. U góry po prawej: Guz chromochłonny nadnercza (strzałka). MRI, widok z przodu. U dołu po lewej: Guz kłębka szyjnego (strzałka). Angiografia. Widok z przodu. Odchodzące duże naczynia krwionośne wychodzące z aorty, prowadzące do ramion i okolicy głowy i szyi są widoczne u dołu; po prawej stronie znajduje się okrągły guz z

dużym dopływem krwi. U dołu pośrodku: Guz chromochłonny klatki piersiowej (strzałka). MRI, widok z boku. Okrągły guz znajduje się w dolnej części klatki piersiowej przed kręgosłupem. Na dole po lewej: Guz chromochłonny pęcherza moczowego (strzałka). MRI, widok z boku. Pęcherz wypełniony środkiem kontrastowym jest widoczny za guzem. A z Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119-126 za uprzejmą zgodą wydawcy, D z Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Guz chromochłonny/paraganglioma (PPGL) jest rzadkim nowotworem. Guzy te mogą występować rodzinnie lub sporadycznie. Większość z nich, około 90%, wywodzi się z nadnerczy. Pozanadnerczowe guzy (paraganglioma, przyzwojaki) występują głównie w pobliżu nadnerczy lub wzdłuż dużych tętnic w ich okolicy. Guzy zlokalizowane w klatce piersiowej występują bardzo rzadko. PPGL występują z podobną częstością u obu płci, a typowy wiek rozpoznania wynosi od 30 do 50 lat.

Guzy zlokalizowane w okolicy podstawy czaszki i szyi (rys. 3, 4) dawniej nazywane były „glomus tumor”. W nazwie uwzględniano ich konkretną lokalizację, np. glomus caroticum, jugulare, tympanicum lub vagale.

Nomenklatura guzów PPGL (pheochromocytoma/paraganglioma)

W niniejszej broszurze stosujemy powszechną, praktyczną nomenklaturę, którą posługuje się większość lekarzy. Jest ona różna od definicji zaproponowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).

Nazwa „guz chromochłonny” (pheochromocytoma) pochodzi od wzoru barwienia solą chromu (pheo = wygląd, chromo = barwienie chromem, cytoma = nieprawidłowy wzrost

komórek, guz). WHO ogranicza stosowanie terminu „guz chromochłonny” do guzów nadnerczy. Klinicyści definiują guz chromochłonny nie tylko na podstawie lokalizacji i histologii (cech widocznych pod mikroskopem), ale także na podstawie towarzyszących objawów, takich jak wysokie ciśnienie krwi, szybki puls, nadmierne pocenie się i ból głowy. Z tego powodu lekarze często nazywają guzy pozanadnerczowe – guzami chromochłonnymi (pheochromocytoma) – np. guzy w klatce piersiowej, pęcherzu moczowym czy jamie brzusznej.

Paraganglioma (przyzwojak)

Termin paraganglioma (przyzwojak) odnosi się do guzów wywodzących się z ciał przyzwojowych autonomicznego układu nerwowego. Według definicji WHO mianem paraganglioma (przyzwojak) określa się wszystkie guzy zlokalizowane pozanadnerczowo.

Zgodnie z tą klasyfikacją, guzy zlokalizowane w obrębie głowy i szyi, guzy zlokalizowane w klatce piersiowej oraz guzy pozanadnerczowe w jamie brzusznej i miednicy małej określane są mianem paraganglioma.

Układ paraganglialny należy do współczulnego i przywspółczulnego układu nerwowego.

Czasami klasyfikację tych guzów opiera się na dawniej wykorzystywanych cechach barwienia tkanek: układ współczulny = guzy chromofilne, układ przywspółczulny = guzy niechromofilne.

Guzy współczulnego układu nerwowego charakteryzują się bogatą symptomatologią z powodu zdolności do wytwarzania i uwalniania katecholamin: adrenaliny i noradrenaliny do krwioobiegu. Guzy te nazywane są również wydzielniczymi (lub funkcjonalnymi). Z kolei guzy przywspółczulnego układu nerwowego (tj. guzy podstawy czaszki, szyi i klatki

piersiowej) zazwyczaj nie wykazują wydzielniczej aktywności i są zwykłe guzami niewydzielającymi.

4. JAK NIEBEZPIECZNY JEST GUZ CHROMOCHŁONNY ?

Zanim szczegółowo omówimy zagrożenia związane z guzem chromochłonnym, chcielibyśmy przedstawić typową historię pacjentów i ich drogę prowadzącą do rozpoznania choroby. Ze względu na rzadkie występowanie guza oraz często nietypowy przebieg, droga diagnostyczna bywa czasami długa. Zazwyczaj pacjenci zgłaszają się do lekarzy pierwszego kontaktu z objawami, które nie są specyficzne, tzn. nie prowadzą bezpośrednio do rozpoznania hormonalnie czynnego guza. Pacjenci często podają ogólne złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej i/lub nadmierną potliwość jako dominujące objawy. Elektrokarдиоgramy są zwykle wykonywane, ale nie wykazują żadnych nieprawidłowości. Ciśnienie tętnicze krwi może być prawidłowe lub podwyższone. Zwykle fakt ten nie wzbudza szczególnej uwagi, a leczenie w przypadku podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi rozpoczyna się od standardowej farmakoterapii stosowanej w nadciśnieniu samoistnym, np. beta-adrenolityków. Jeśli objawy utrzymują się, pacjenci są zwykle kierowani do kardiologa. Niektórzy z nich mają wykonywaną koronarografię (badanie tętnic wieńcowych zaopatrujących serce). W większości przypadków nie wykryto nieprawidłowości w tętnicach wieńcowych ani w samym sercu. Niektórzy pacjenci są także kierowani do psychiatrów, zwłaszcza jeśli występują zaburzenia lękowe. Zwykle dopiero upór pacjenta lub zmiana lekarza prowadziły do ponownej oceny i rewizji pierwotnej diagnozy. W pierwszej fazie wykonywano badania ultrasonograficzne jamy brzusznej, a następnie tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny, które prowadziły do wykrycia guza.

Ostatecznie, połączenie badań krwi i moczu w celu oznaczenia katecholamin oraz wykrycie guza za pomocą USG, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego pozwalało na postawienie właściwej diagnozy. Z chwilą postawienia diagnozy lub

podejrzenia guza chromochłonnego, zalecenia lekarskie nagle się zmieniały. Pacjenci byli informowani o niebezpiecznym charakterze guza, przyjmowani do szpitala i przygotowywani do pilnej operacji. Guzy były zazwyczaj resekowane przy „wystarczająco dużym” cięciu brzuszным, co tłumaczone było ostrożnością onkologiczną i koniecznością dokładnej rewizji okolicznych tkanek.

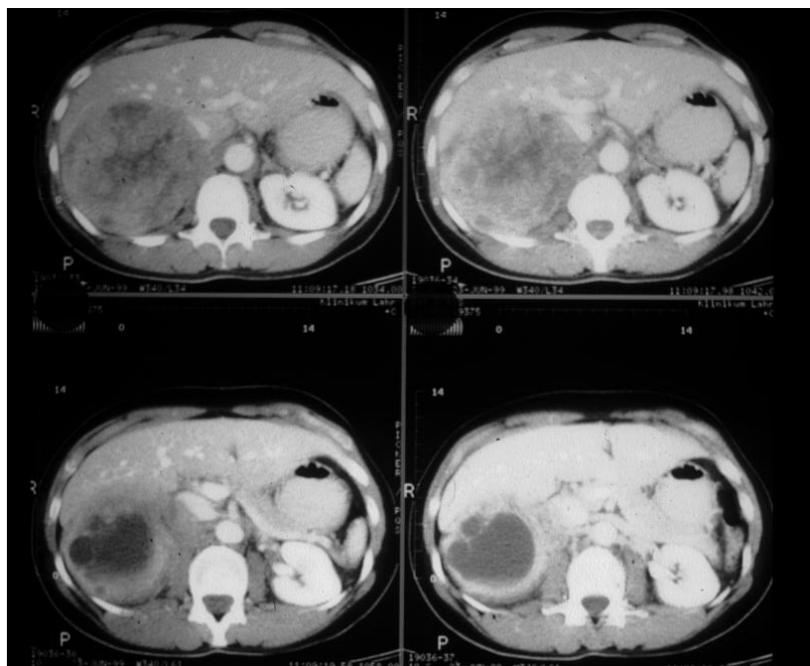
Po operacji, większość pacjentów była informowana, że badanie histologiczne wykazało, iż guz ma charakter łagodny. Wynik badania histopatologicznego często prezentowany jest według skali Thompsona (patrz rozdział 11), co może powodować zamieszanie w kwestii rokowania i potencjalnej złośliwości nowotworu. Zalecenia dotyczące dalszej opieki, jeśli w ogóle były udzielane, zazwyczaj ograniczały się do konieczności okresowych oznaczeń katecholamin, podczas gdy diagnostyka genetyczna była często pomijana.

Poniżej przedstawiamy podsumowanie typowych objawów guza chromochłonnego oraz zagrożeń związanych z tym schorzeniem.

1. Guz chromochłonny wytwarza hormony stresu - adrenalinę i noradrenalinę - i wydziela je w niekontrolowanych, nieprzewidywalnych odstępach czasu i w różnych ilościach do krwiobiegu. Prowadzić to może do następujących objawów: przyspieszonej akcji serca, napadowego bólu głowy i nadmiernego pocenia się, a także epizodycznego lub stale podwyższonego ciśnienia krwi. Operacyjne usunięcie guza powoduje ustąpienie objawów. Pheochromocytoma , (doświadczenie Freiburg's International Pheochromocytoma Registry), może wywołać pojawiające się nagle objawy zagrażające życiu. Należy dodać , że poważne powikłania guza chromochłonnego są obecnie rzadkimi przypadkami. Są one zwykle poprzedzone objawami występującymi przez dłuższy czas i

gwałtownymi zmianami ciśnienia krwi. Częste kołatania serca, nadmierne pocenie się, nasilone uderzenia gorąca pojawiające się przez dłuższy mogą poprzedzać wystąpienie niewydolności serca lub udaru mózgu. Nierozpoznany przed operacją guz chromochłonny stanowi poważne zagrożenie życia, ponieważ manipulacja chirurgiczna podczas jego usuwania, może doprowadzić do gwałtownego uwolnienia katecholamin.

2. Często pojawia się pytanie, czy dożylne podanie środka kontrastowego podczas badań obrazowych jest niebezpieczne. Wieloletnie doświadczenie Zakładu Radiologii Uniwersytetu we Freiburgu wykazało, że nie stanowi ono zagrożenia. W literaturze medycznej istnieje niewiele doniesień naukowych na ten temat, ale nawet angiografie wieńcowe u pacjentów z pheochromocytoma (zgodnie z naszymi danymi) nie powodowały powikłań. Niebezpieczne może być jednak badanie angiograficzne guza, które służy do precyzyjnej lokalizacji zmiany w obrębie narządu (ryc. 5).
3. Przed zabiegiem operacyjnym kluczowe jest ustabilizowanie ciśnienia krwi (patrz rozdział 8). Leczeniem z wyboru w takich przypadkach jest zastosowanie alfa-blokerów. Beta-blokery powinny być stosowane wyłącznie wtedy, gdy częstość akcji serca jest podwyższona, a alfa-bloker został już wcześniej podany.
5. Podczas ciąży ryzyko wystąpienia nagłego kryzysu jest znacznie zwiększone ze względu na powiększenie łożyska oraz ruchy płodu (patrz rozdział 14).
6. Guz chromochłonny może być złośliwy w około 5% przypadków. Złośliwy guz chromochłonny zostanie omówiony w rozdziale 13



Rycina 5: Bezobjawowy guz w prawej górnej części brzucha (A: TK z odczynnikiem kontrastowym) wykryty podczas przedoperacyjnych badań wykonywanych z powodu mięśniaków macicy. Ciśnienie tętnicze krwi - prawidłowe. Podczas angiografii (B: po lewej: wątroba i nadnercza, po prawej: guz. Guz znajduje się w rozwidleniu miejsca

widocznego na lewym obrazie, lewy środkowy-górny), wystąpił znaczny wzrost ciśnienia tętniczego. Adrenalina w moczu była podwyższona do 4648 mg/dobę (norma: < 20), a noradrenalina do 22893 mg/dobę (norma: < 80). Guz usunięto. Nie doszło do trwałych powikłań z powodu opisanej wyżej niestabilności hemodynamicznej

Podsumowując: Guz chromochłonny w większości przypadków nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla życia. Jednak ze względu na ryzyko wystąpienia groźnych powikłań, głównie sercowo-naczyniowych, zaleca się przeprowadzenie operacji w możliwie najkrótszym czasie po postawieniu diagnozy, przy odpowiednim przygotowaniu pacjenta.

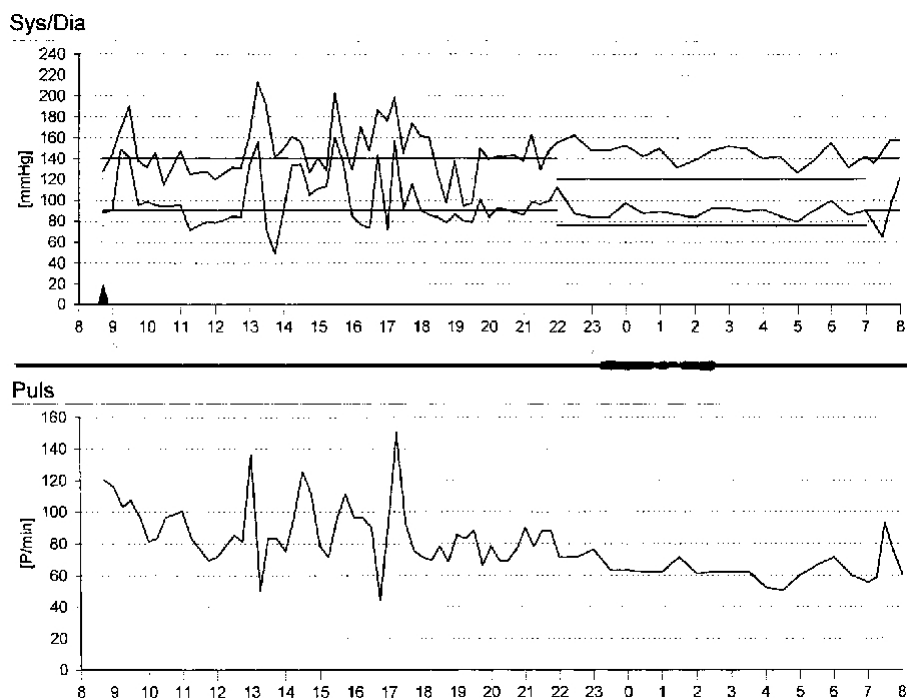
U bezobjawowych pacjentów będących nosicielami mutacji w genach RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, TMEM127, MAX i NF1 możliwa jest postawa wyczekująca (w szczególnych przypadkach). Wyjątek stanowią pacjenci z mutacją genu SDHB, u których występuje podwyższone ryzyko rozwoju złośliwego guza chromochłonnego.

Sposób postępowania oraz wybór metody leczenia należy szczegółowo omówić z pacjentem.

5. OBJAWY KLINICZNE GUZA CHROMOCHŁONNEGO I PARAGANGLIOMA GŁOWY I SZYI

Guz chromochłonny wydziela katecholaminy – hormony, które wpływają na układ krążenia. Pod ich wpływem serce bije szybciej i mocniej, często w sposób napadowy. Puls może osiągać bardzo wysoką wartość, nawet ponad 200 uderzeń na minutę. Wielu pacjentów zgłasza, że „czuje” bicie swojego serca. Są to jedne z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej lub kardiologom.

Objawy te zwykle nie występują podczas wizyty u lekarza, co utrudnia postawienie diagnozy. Ciśnienie krwi może być stale lub epizodycznie podwyższone (rysunek 6).



Rysunek 6: 24-godzinne monitorowanie ciśnienia krwi (skurczowe i rozkurczowe, normalny zakres to linie poziome) i zapis częstotliwości pracy serca. Na górnym diagramie widoczne są krótkotrwałe intensywne wzrosty ciśnienia krwi. Na dolnym diagramie widoczne są wielokrotne krótkie wzrosty częstotliwości tętna.

Typowym objawem guzów chromochłonnych są napadowe wzrosty ciśnienia krwi. Inne często występujące objawy to bóle głowy i nadmierna potliwość. Uderzenia gorąca z obfitym poceniem mogą pojawiać się bardzo nieregularnie – czasami jedynie raz na kilka tygodni, a innym razem codziennie lub nawet kilka razy dziennie.

Lista objawów guza chromochłonnego jest bardzo długa. Mogą występować napady paniki, którym często towarzyszy błądliwość twarzy i rozszerzenie źrenic. Inne objawy to zmęczenie, utrata masy ciała, parcie na mocz, biegunka, podwyższony poziom cukru we krwi (cukrzyca), zaburzenia rytmu serca lub niewydolność serca (Tabela 1).

Objawy u pacjentów ze sporadycznym (niedziedzicznym) guzem chromochłonnym nie różnią się od objawów występujących w dziedzicznych postaciach choroby, czyli u pacjentów z mutacjami w genach RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, TMEM127 i MAX.

Tabela 1: Częste objawy guzów chromochłonnych

Ból głowy	92 %
Uderzenia gorąca/nadmierna potliwość	65 %
Szybkie tętno	73 %
Ataki paniki	60 %

Pobudzenie	51 %
Ból w klatce piersiowej, brzuchu, miednicy	48 %
Nudności, wymioty	43 %
Zmęczenie	38 %
Utrata masy ciała	14 %

Opisane powyżej objawy choroby nie wskazują na szczególną lokalizację guza.

Bezobjawowe guzy chromochłonne są najczęściej wykrywane przypadkowo, na przykład podczas badań profilaktycznych, zwłaszcza u osób z rodzinnym występowaniem mutacji genów wymienionych wcześniej.

Bezobjawowi pacjenci zazwyczaj mają prawidłowe ciśnienie krwi, ale mogą mieć podwyższony poziom katecholamin we krwi lub moczu.

Przyzwojaki głowy i szyi (HNP) zwykle powodują dyskomfort ze względu na ich lokalizację i wzrost. Glomus caroticum (kłębczaki, guz kłębka szyjnego) mogą być wyczuwalne palpacyjnie lub nawet widoczne z zewnątrz (Rysunek 7). Czasami rosną w kierunku wewnętrznym, powodując trudności w połykaniu.

Guzy typu glomus tympanicum (bębenkowy) mogą prowadzić do szumów usznych zsynchronizowanych z tętnem lub upośledzenia słuchu. Ze względu na ograniczoną przestrzeń w uchu nawet stosunkowo małe guzy mogą powodować objawy. HNP zazwyczaj nie prowadzą do podwyższonego poziomu katecholamin we krwi lub moczu.



Rycina 7: Guz kłębka szyjnego lewego (glomus caroticum).

6. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA (BIOCHEMICZNA)

Diagnostyka guza chromochłonnego opiera się na badaniach hormonalnych i obrazowych. Aby wykazać jego aktywność hormonalną oznacza się poziom katecholamin w 24godzinnej zbiorce moczu lub osoczu krwi.

Prawidłowe poziomy katecholamin i ich metabolitów

Wyniki oznaczeń podawane są w gramach (g) - (μg , ng, pg) lub molach - (μmol , nmol, pmol).

Poniżej przedstawione są normy dobowego wydalania katecholamin oznaczone w dobowej zbiorce moczu (laboratorium we Freiburgu i w nawiasach w Dreźnie) wyrażone w molach

Noradrenalina : < 504 (< 473) nmol/24 h

Adrenalina : < 121 (< 109) nmol/24 h

Dopamina	: < 3,2 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
Metanefryna:	122-1540 $\text{nmol}/24\text{ h}$
Normetanefryna:	874-2846 $\text{nmol}/24\text{ h}$

Normy dobowego wydalania katecholamin oznaczone w dobowej zbiorce moczu (laboratorium we Freiburgu i w nawiasach w Dreźnie) wyrażone w **miligramach i mikrogramach**.

Noradrenalina	: < 85,5 (< 80) $\mu\text{g}/24\text{ h}$
Adrenalina	: < 22 (< 20) $\mu\text{g}/24\text{ h}$
Metanefryna	: < 302 $\mu\text{g}/24\text{ h}$
Normetanefryna	: < 527 $\mu\text{g}/24\text{ h}$
3-metoksytyramina	: < 434 $\mu\text{g}/24\text{ h}$

Normy katecholamin oznaczanych w **osoczu krwi** (laboratorium we Freiburgu i w Dreźnie)

Noradrenalina	: < 460 ng/l
Adrenalina	: < 90 ng/l
Metanefryna	: < 70 ng/l

Normetanefryna : < 120 ng/

Jeżeli istnieje konieczność przeliczenia jednostek należy zastosować następujące wzory:

Noradrenalina: $\text{ng/l} \times 0,0059 = \text{nmol/l}$

Adrenalina: $\text{ng/l} \times 0,0055 = \text{nmol/l}$

Dopamina: $\text{ng/l} \times 0,0065 = \text{nmol/l}$

Metanefryna: $\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$

Normetanefryna: $\text{ng/l} \times 0,0054 = \text{nmol/l}$

Biosynteza i metabolizm amin katecholowych

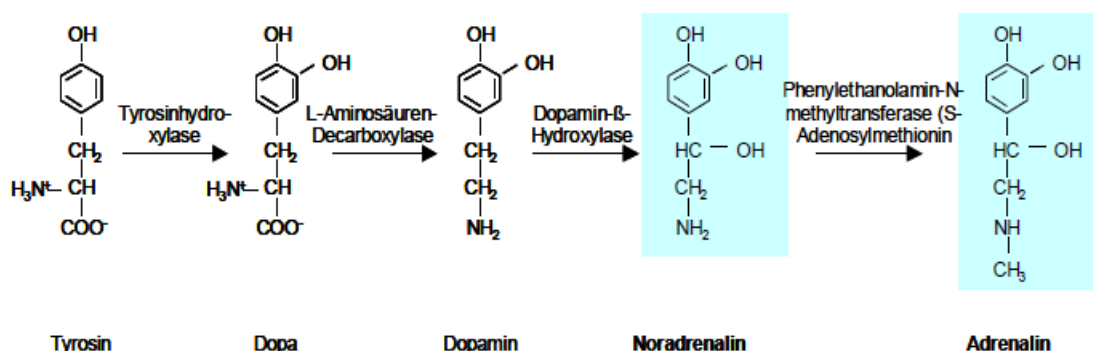
Hormony to substancje wytwarzane przez gruczoły wydzielania wewnętrznego, które są uwalniane do krwiobiegu. Katecholaminy to hormony produkowane głównie w nadnerczach, ale także przez komórki paraganglialne (współczulnego układu nerwowego). Do katecholamin zaliczamy adrenalinę i noradrenalinę. W warunkach fizjologicznych są one uwalniane pod wpływem stresu.

Nazywane są katecholaminami, ponieważ chemicznie pochodzą od katecholu (1,2-dihydroksybenzenu). Rdzeń nadnerczy produkuje głównie adrenalinę, podczas gdy noradrenalina powstaje głównie w komórkach nerwowych układu przyzwojowego i w mniejszym stopniu w rdzeniu nadnerczy.

Biosynteza i degradacja katecholamin jest procesem złożonym, który został podsumowany na rysunku 8. Do biosyntezy katecholamin niezbędny jest aminokwas tyrozyna. W pierwszym etapie tyrozyna jest przekształcana przez enzym hydroksylazę

tyrozyny w Dopa, która stanowi prekursor dopaminy. W kolejnym etapie biosyntezy z dopaminy powstaje noradrenalina.

Aż do tego etapu biosynteza katecholamin w rdzeniu nadnerczy i w komórkach nerwowych ciał przyzwojowych jest identyczna. W rdzeniu nadnerczy noradrenalina jest przekształcana w adrenalinę przez enzym N-metylo-transferazę fenyletanolaminy.

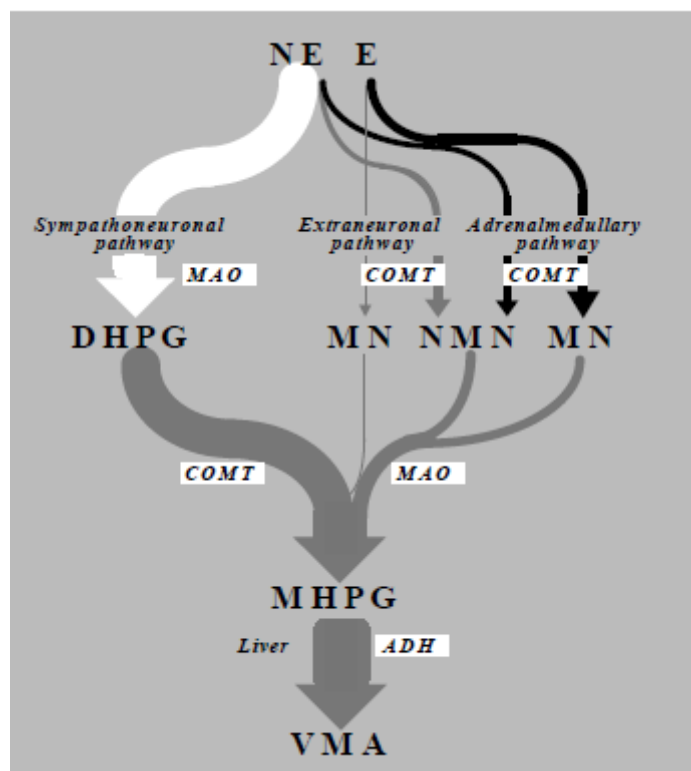


Rysunek 8: Synteza katecholamin.

Etapy degradacji katecholamin przedstawiono na **rysunku 9**.

Katecholaminy i ich metabolity we krwi są oznaczane różnymi metodami (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). HPLC i LC-MS/MS są metodami referencyjnymi i charakteryzują się większą dokładnością oznaczeń w porównaniu do ELISA i RIA. Zakresy norm dla każdej z tych metod mogą się różnić, dlatego zaleca się interpretację zmierzonych stężeń katecholamin i metanefryn w osoczu w oparciu o wartości referencyjne dla wybranej metody.

Podwyższenie poziomu katecholamin i/lub metanefryn może mieć różne przyczyny, między innymi takie jak wpływ niektórych pokarmów, leków oraz czynników endogennych, np. stres.



Rysunek 9: Degradacja i wydzielanie katecholamin. NE: noradrenalina, E: adrenalina, DHPG: 3,4dihydroksyfenyloglikol, MN: metanefryna, NMN: normetanefryna, MHPG: 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol, VMA: kwas wanilinomigdałowy, MAO: monoaminooksydaza, COMT: katecholamino-O-metylotransferaza, ADH: dehydrogenaza alkoholowa, Sympathoneural: układ nerwowy współczulny, Extraneuronal: Komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, kardiomiocyty, Adrenomedullary: Procesy metaboliczne w nadnerczach.

Nieznacznie podwyższone stężenia katecholamin w osoczu krwi, tuż powyżej górnej granicy normy („szara strefa”), nie muszą oznaczać rozpoznania guza chromochłonnego. Wymienione wyżej czynniki również mogą być za to odpowiedzialne. „Szara strefa” nie jest jednak dokładnie zdefiniowana. W przypadku noradrenaliny przyjmuje się, że jest to zakres dwukrotności górnej granicy normy.

W takich przypadkach lekarz powinien omówić z pacjentem, czy leki lub pokarmy mogą być przyczyną podwyższonego stężenia katecholamin. Zaleca się, jeśli to możliwe, wyeliminowanie/unikanie pewnych leków i substancji przed wykonaniem badania. W przypadkach wątpliwych warto przeprowadzić test supresji z klonidyną.

Leki, które należy odstawić przed badaniem to np: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory MAO, metylodopa oraz należy unikać spożywania pokarmów takich jak herbata, banany i migdały.

Jeżeli oznaczenia katecholamin dotyczą dobowej zbiórki moczu, należy dodać do pojemnika do którego zbieramy mocz 10% kwas solny. Celem tego zabiegu jest zapobieżenie degradacji katecholamin i ich metabolitów. Niektóre laboratoria nie zalecają już dodawania kwasu do dobowego moczu, lecz dodają go w momencie, gdy mocz dociera do laboratorium. Ma to na celu zabezpieczenie próbki, jeśli planowane jest jej dłuższe przechowywanie.

W przypadku oznaczeń katecholamin w osoczu krwi należy założyć kaniulę do żyły przedramienia i pobrać próbkę krwi po co najmniej 20 minutach odpoczynku w pozycji leżącej. Po pobraniu krwi próbkę należy natychmiast umieścić w lodzie i dostarczyć do laboratorium.

Test supresji klonidyny

Klonidyna to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Hamuje uwalnianie adrenaliny i noradrenaliny. W wyniku działania klonidyny dochodzi do zmniejszenia stężenia krążącej noradrenaliny, co znajduje zastosowanie w diagnostyce guza chromochłonnego. W teście supresji klonidyny poziom normetanefryny w osoczu mierzy się przed oraz 3 godziny po podaniu pacjentowi pojedynczej dawki doustnej wynoszącej

300 µg. Negatywny wynik testu (czyli prawidłowy spadek normetanefryny w osoczu) pozwala wykluczyć obecność guza chromochłonnego.

Test supresji można przeprowadzić w warunkach ambulatoryjnych. Ponieważ klonidyna może wywoływać lekką senność, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w dniu badania. Zaleca się, aby po podaniu leku pacjent pozostawał pod obserwacją, co pozwoli na monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych.

7. OBRAZOWANIE

Badanie ultrasonograficzne (USG), tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) oraz badania z zakresu medycyny nuklearnej, takie jak scyntygrafia MIBG, Octreoscan, DOTATATE-PET, DOPA-PET czy FDG-PET, są stosowane w diagnostyce guza chromochłonnego. Badania medycyny nuklearnej mogą być łączone z CT lub MRI, na przykład w formie DOPA-PET-CT, co zwiększa precyzję lokalizacji zmiany i ocenę jej charakteru.

Ultrasonografia

Badanie ultrasonograficzne (USG) jest szeroko stosowaną i łatwo dostępną metodą diagnostyczną. U większości pacjentów z podejrzeniem guza chromochłonnego jako pierwsze wykonuje się USG jamy brzusznej. Ze względu na to, że guzy chromochłonne zwykle lokalizują się w tylnej części jamy brzusznej, czułość tej metody jest ograniczona. W badaniu przeprowadzonym w 1993 roku oceniono czułość USG w wykrywaniu *pheochromocytoma* na około 40%. Jednak czułość ta może być znacznie wyższa, jeśli badanie przeprowadza doświadczony lekarz.

Tomografia komputerowa (CT/TK)

Badanie tomografii komputerowej (TK) wykonuje się z zastosowaniem środka kontrastowego. Przed przystąpieniem do badania zaleca się oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy, ponieważ środek kontrastowy może pogorszyć funkcję nerek, szczególnie u pacjentów z istniejącym wcześniej upośledzeniem funkcji nerek. W związku z tym tomografia komputerowa nie jest zalecana, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 1,5 mg/dl.

Dodatkowo środek kontrastowy może indukować nadczynność tarczycy, dlatego przed badaniem należy oznaczyć poziom TSH, aby wykluczyć istniejące zaburzenia czynności tarczycy.

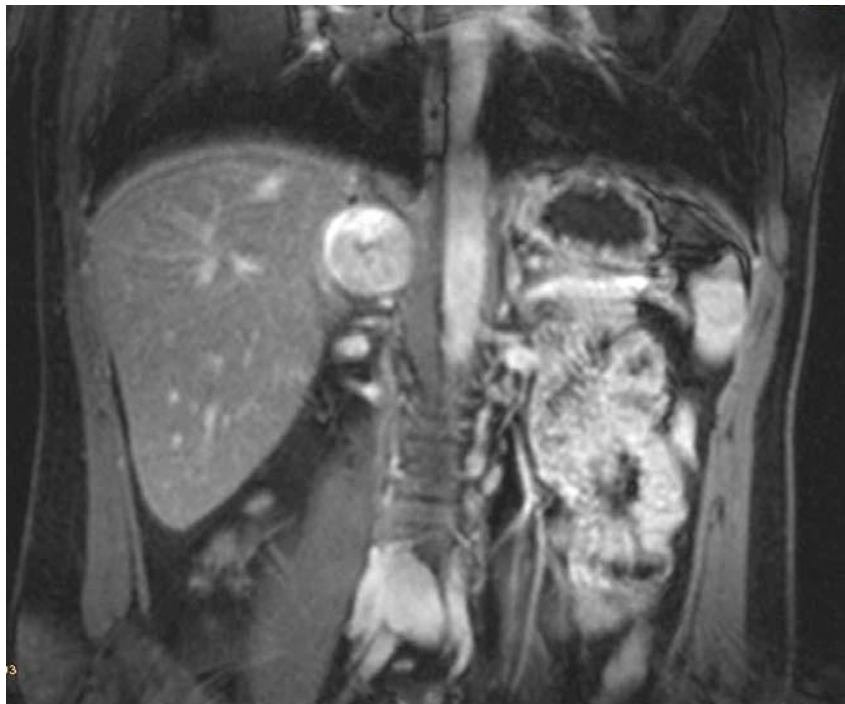
Tomografia komputerowa umożliwia uzyskanie przekrojów poprzecznych ciała, odpowiadających poziomym przekrojom u stojącej osoby. Technologia ta charakteryzuje się wysoką rozdzielczością, wynoszącą od 1 do 2 mm, co pozwala na szczegółową ocenę struktury narządów i tkanek.

Rezonans magnetyczny (MRI) (rysunek 4a, b, d, e, 10a, 11)

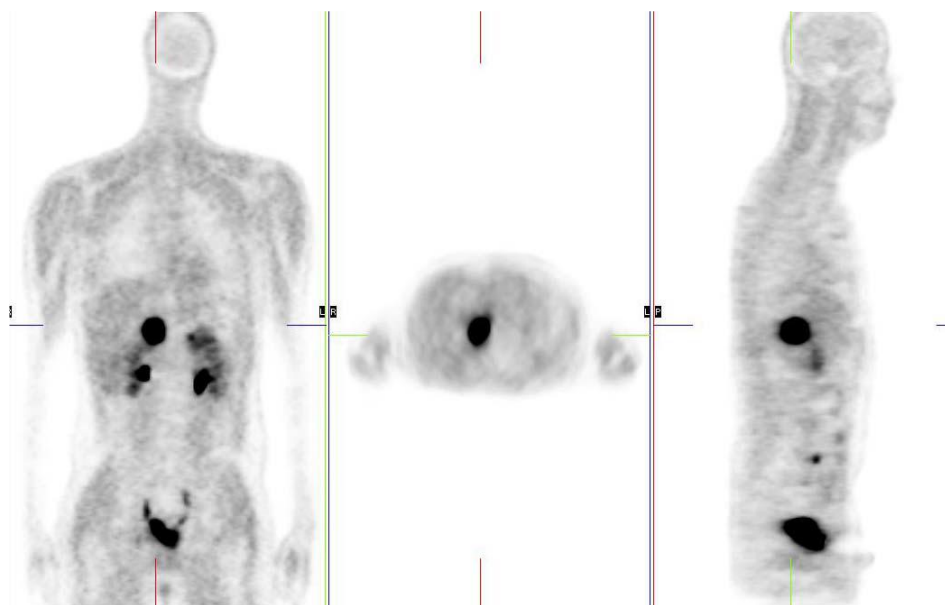
Rezonans magnetyczny (MRI) jest badaniem, które również wykonuje się z użyciem środka kontrastowego, jednak ryzyko uszkodzenia nerek jest w tym przypadku mniejsze niż przy zastosowaniu tomografii komputerowej (TK). Niemniej badanie również nie jest zalecane, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 1,5 mg/dl.

Podczas badania MRI skanery emitują głośne dźwięki, dlatego pacjentom zaleca się korzystanie ze słuchawek. Badanie odbywa się w niewielkiej, zamkniętej przestrzeni i trwa zazwyczaj od 20 do 40 minut. Dla wielu osób, zwłaszcza dzieci oraz pacjentów z klaustrofobią, może to być nieprzyjemne doświadczenie. MRI tworzy obrazy na podstawie różnic we właściwościach tkanek, takich jak czasy relaksacji T1 i T2, które determinują kontrast w obrazowaniu. W przypadku guzów chromochłonnych i przyzwojaków obrazy T2 charakteryzują się znaczną hiperintensywnością. Podanie środka kontrastowego tuż przed skanowaniem dodatkowo zwiększa zdolność do wykrywania różnic strukturalnych. MRI umożliwia uzyskanie przekrojów poprzecznych, czołowych oraz bocznych ciała. Przekroje czołowe są szczególnie przydatne, ponieważ pozwalają na pełną wizualizację guzów w tylnej części jamy brzusznej (tzw. przestrzeni zaotrzewnowej), gdzie lokalizuje się ponad 95% guzów chromochłonnych. Przy rozdzielczości 5 mm guz jest widoczny na 8–10 obrazach, co znacząco ułatwia dokładną ocenę zmian patologicznych.

A



B

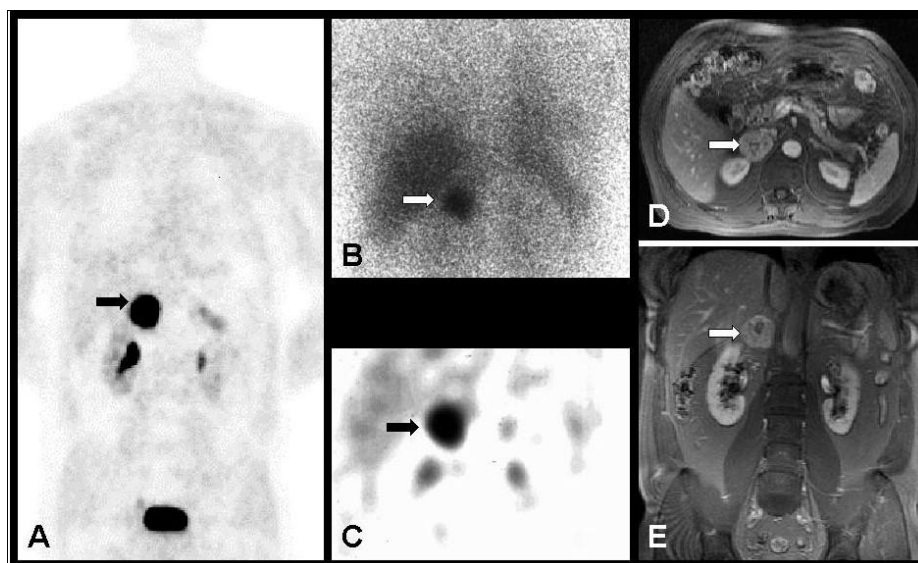


Rycina 10: Guz chromochłonny lewego n a d n e r c z a . MRI (A) i [18 F] DOPA-PET (B).

Badanie [18 F] DOPA-PET przedstawia guz (strzałki) w projekcji czołowej i bocznej.

Widoczne są nerki i silne zakontrastowanie miedniczki nerkowej i pęcherza moczowego.

Z Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119-126 za uprzejmą zgodą wydawcy.



#

Rycina 11: Obrazowanie tego samego guza chromochłonnego za pomocą [^{18}F] DOPA-PET (A), scyntygrafii MIBG (B), SPECT (C), MRI w projekcji poziomej (D) i czołowej (E). Należy docenić lepszą jakość badania [^{18}F] DOPA-PET w porównaniu z MIBG i SPECT. Z Hoegerle S i wsp. Radiology 2002; 222: 507-512 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Diagnostyka izotopowa (rysunki 10, 11, 14)

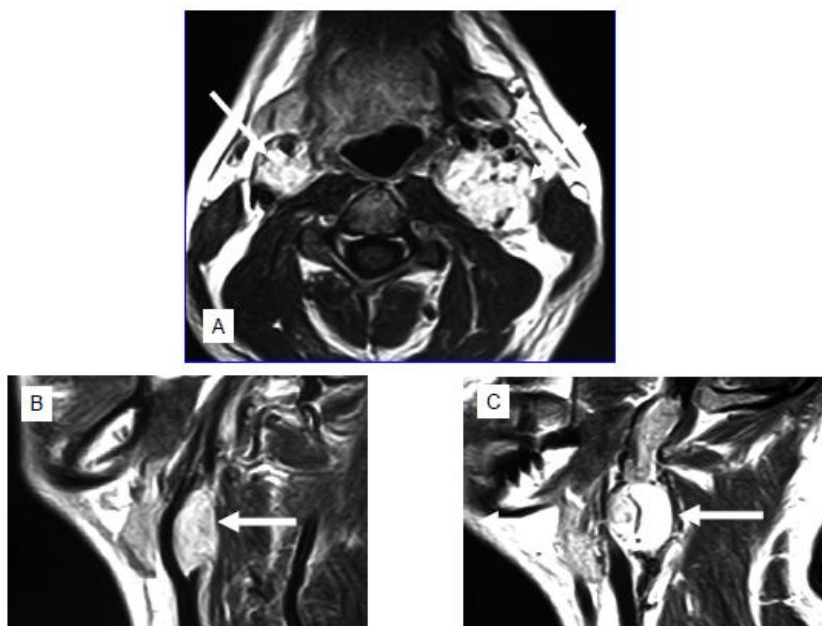
Badania medycyny nuklearnej są zazwyczaj stosowane w celu potwierdzenia obecności guzów wykrytych za pomocą MRI lub CT, wykluczenia mnogich guzów chromochłonnych, a także zobrazowania cech funkcjonalnych guza chromochłonnego i przyzwojaków. W diagnostyce wykorzystuje się różne radioznaczniki, z których najczęściej wykorzystuje się [^{123}I] MIBG.

Pozytywny wynik scyntygrafii z użyciem [^{123}I] MIBG zwykle wskazuje na obecność guza chromochłonnego zlokalizowanego w nadnerczach lub poza nimi. U pacjentów ze

złośliwym guzem chromochłonnym badanie to umożliwia również wykrycie przerzutów. Należy jednak zauważyć, że bardzo małe guzy chromochłonne mogą pozostać niewykryte z powodu ograniczonej rozdzielczości tej metody.

Badania medycyny nuklearnej odgrywają kluczową rolę w ocenie czynnościowej nowotworu oraz w ocenie jego zaawansowania. Aby zapobiec wychwytowi radioaktywnego jodu przez tarczycę, przed podaniem MIBG należy zastosować nadchloran potasu, który pacjenci powinni przyjąć doustnie co najmniej 30 minut wcześniej. Proces obrazowania przebiega w dwóch etapach: 4 i 24 godziny po podaniu radioizotopu, co wymaga dwóch wizyt.

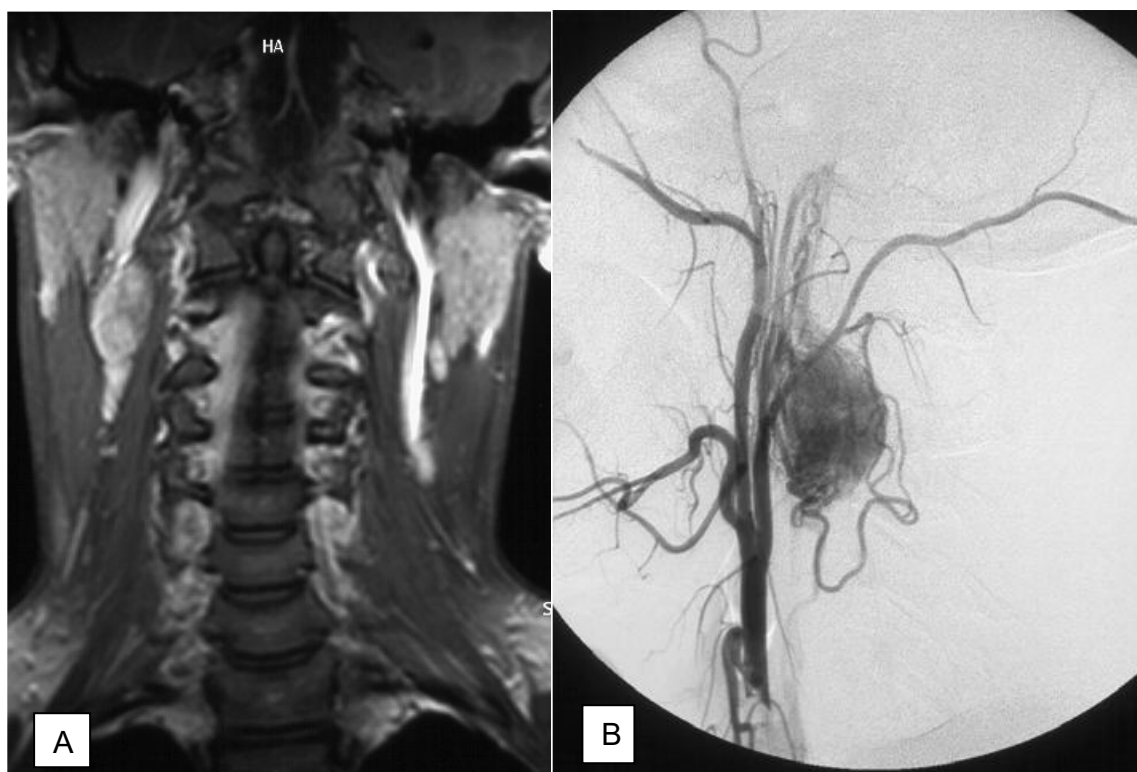
Jedną z istotnych wad tej metody jest możliwość interferencji wielu leków z [^{123}I] MIBG, co może wpływać na dokładność wyników. Leki, które mogą zakłócać wyniki badania, to m.in. leki przeciwdepresyjne oraz niektóre stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W związku z tym przed przeprowadzeniem badania należy dokładnie przeanalizować historię leków przyjmowanych przez pacjenta oraz, jeśli to możliwe, odstawić je na odpowiedni czas przed badaniem.



Rycina 12: Obustronny guz glomus caroticum przedstawiony w MRI w projekcji poziomej (A) i bocznej (B, C).

[^{18}F] DOPA-PET (ryc. 10b, 11) oraz [^{18}F] DOPA-PET/CT oferują znacznie dokładniejsze obrazy w diagnostyce guza chromochłonnego, jednak są dostępne głównie w większych ośrodkach medycznych. [^{18}F] DOPA jest prekursorem hormonów wytwarzanych przez guz chromochłonny, dlatego po podaniu dożylnym jest aktywnie wychwytywana przez tkankę guza. W przeciwieństwie do [^{123}I] MIBG, przed tym badaniem nie ma potrzeby blokowania tarczycy, a całkowity czas trwania badania wynosi zaledwie 90 minut – od momentu wstrzyknięcia radioznacznika do zakończenia skanowania. W porównaniu z [^{123}I] MIBG i SPECT, [^{18}F] DOPA-PET cechuje się wyższą rozdzielczością i lepszym wzmocnieniem obrazu guza, co umożliwia wykrywanie nawet bardzo małych zmian. Alternatywne metody diagnostyki medycyny nuklearnej, takie jak Octreoscan, [^{68}Ga] DOTATOC-PET czy [^{68}Ga] DOTATATE-PET/CT, są rzadko stosowane, choć w przypadku diagnostyki złośliwego guza chromochłonnego mogą stanowić wyjątek (patrz rozdział 12).

W przypadku guza chromochłonnego z przerzutami, badanie [^{18}F] FDG PET wykazuje wysoką czułość, szczególnie u pacjentów z mutacją SDHB, co czyni je cennym narzędziem w diagnostyce zaawansowanych postaci choroby.



Rycina 13: Guz kłębka nerwu błędnego. Obrazowanie za pomocą MRI (po lewej) i angiografii (po prawej).

Połączenie rezonansu magnetycznego (MRI) z wybraną metodą diagnostyki medycyny nuklearnej jest szczególnie istotne w przypadku guza chromochłonnego zlokalizowanego w klatce piersiowej lub miednicy. Kombinacja tych metod pozwala na uzyskanie dokładniejszych obrazów, które ułatwiają ocenę lokalizacji oraz ewentualnego rozprzestrzeniania się guza.

Przykładowe obrazy guzów chromochłonnych w tylnej części klatki piersiowej przedstawiono na rycinach 18 i 30, w pobliżu serca – na rycinach 19, 57, 58, a w

miednicy – na rycinach 3e i 17. Te obrazy ilustrują, jak połączenie MRI z medycyną nuklearną może przyczynić się do precyzyjnej lokalizacji guza w trudnych do uwidocznienia obszarach.

Obrazowanie guzów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi

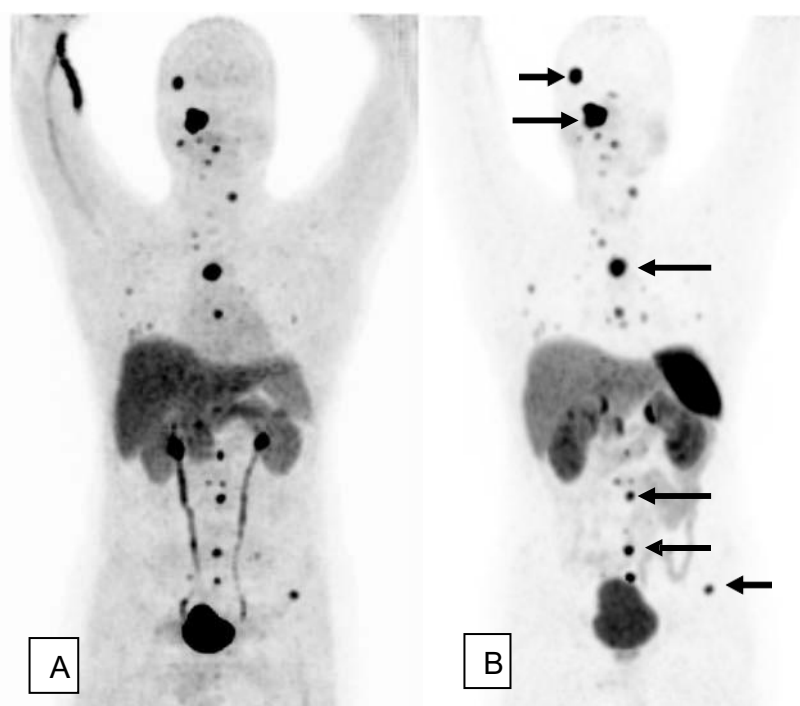
Te same metody obrazowania, które zostały opisane powyżej, mogą być zastosowane do diagnostyki guzów głowy i szyi. Szczególnie dużą czułość w wykrywaniu mnogich guzów w tej lokalizacji wykazują [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET/CT oraz [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/CT.

Badanie ultrasonograficzne również umożliwia wykrycie powiększonych struktur w okolicy szyi, jednak różnicowanie między powiększonymi węzłami chłonnymi a paraganglioma może być trudne.

Rezonans magnetyczny jest uznawany za złoty standard w obrazowaniu przyzwojaków w tej lokalizacji. Środek kontrastowy podaje się dożylnie. Guzy glomus caroticum przedstawiono na rycinach 12 i 20, guzy glomus jugulare i tympanicum – na rycinie 21, a guzy glomus vagale – na rycinie 13.

Obecnie uważa się, że większą czułość i lepsze obrazowanie anatomiczne uzyskuje się w badaniach tomografii komputerowej, w których dodatkowo można wykorzystać angiografię komputerową. Charakterystyczną cechą tych guzów jest ich bogate unaczynienie, dlatego wykazanie dokładnych stosunków anatomicznych, w tym układu doprowadzających i odprowadzających naczyń krwionośnych, jest niezwykle istotne przed planowaniem zabiegu operacyjnego (dopisek tłumacza).

$[^{18}\text{F}]$ DOPA, $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC-PET/CT i $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET/CT stanowią porównywalne metody diagnostyczne. Czas trwania tych badań wynosi od 90 minut do 2 godzin. Ciało pacjenta jest skanowane od głowy do miednicy. Metody te (tj. PET/TK) są najbardziej przydatne w diagnostyce mnogich guzów lub w przypadku obecności przerzutów. (ryc. 14).



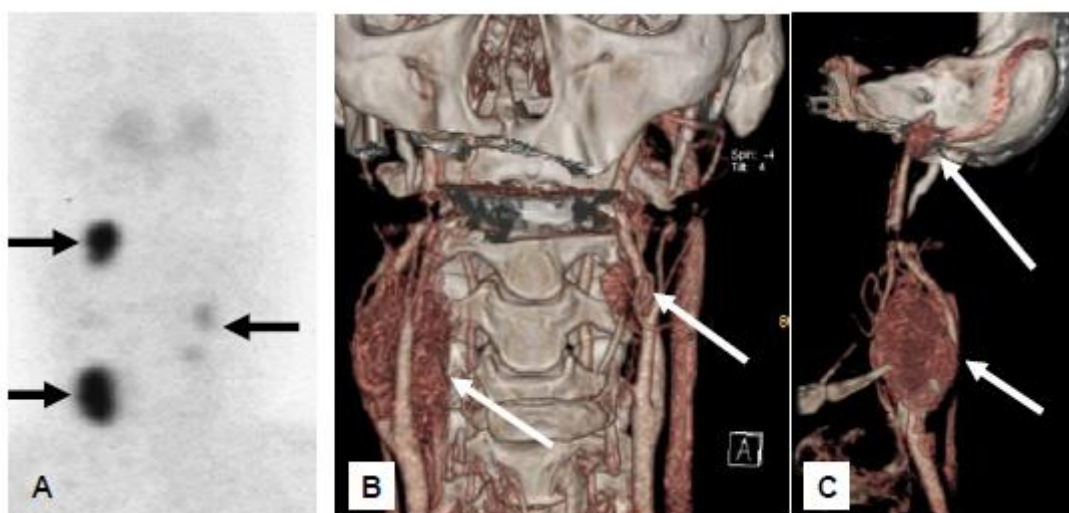
Rycina 14: Złośliwy przyzwojak. A: $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET, B: $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET. Przerzuty guza (czarne okrągłe punkty w rzucie głowy, w klatce piersiowej i między moczowodami) są podobnie widoczne w obu metodach. Niektóre przerzuty są oznaczone strzałkami na lewym obrazie i są zgodne z tymi na prawym obrazie.

Angiografia rezonansu magnetycznego (MRI) oraz angiografia tomografii komputerowej (CT) (ryc. 15) są dodatkowymi metodami wykorzystywanymi w diagnostyce guzów chromochłonnych/paraganglioma, szczególnie w celu oceny ich unaczynienia. Te techniki obrazowe pozwalają na dokładne zobrazowanie naczyń krwionośnych doprowadzających i odprowadzających krew z guza, co jest istotne przy planowaniu zabiegu chirurgicznego.

Aspekty organizacyjne

Wielość metod diagnostycznych, zarówno hormonalnych, jak i obrazowych, rodzi pytanie, które z nich powinny być wykorzystane w pierwszej kolejności. W diagnostyce guza chromochłonnego badania hormonalne i obrazowe mają komplementarną rolę i wzajemnie się uzupełniają.

Metody hormonalne umożliwiają wstępne podejrzenie obecności guza chromochłonnego, natomiast badania obrazowe pozwalają na dokładne zlokalizowanie zmiany/zmian. Metody z zakresu medycyny nuklearnej są głównie stosowane do potwierdzenia diagnozy oraz wykluczenia guzów mnogich, szczególnie w kontekście przygotowań do operacji. Umożliwiają one uzyskanie szczegółowych informacji na temat rozprzestrzeniania się guza oraz ewentualnych przerzutów, co jest kluczowe dla planowania dalszego leczenia.



Rycina 15: Obrazowanie trzech guzów podstawy czaszki i głowy za pomocą angiografii-CT. ^{18}F [DOPA- PET (A) i angiografii-CT (B, C) - glomus jugulare (A i C) i obustronne glomus caroticum (A, B i C). Z Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Badania radioizotopowe (medycyny nuklearnej) wymagają wcześniejszego zaplanowania, ponieważ są związane z cyklem produkcji i dostaw radioznaczników. Rodzaj używanego radioznacznika ma istotny wpływ na czas trwania badania. Na przykład scyntygrafia MIBG trwa około 24 godzin, podczas gdy badanie ^{18}F DOPA-PET może być zakończone już po 1 godzinie. Takie różnice w czasie wymagają odpowiedniego przygotowania pacjenta oraz koordynacji w organizacji procesu diagnostycznego.

8. Postępowanie przedoperacyjne u pacjentów z guzem chromochłonnym i /lub przyzwojakiem.

Główną metodą leczenia guza chromochłonnego jest jego całkowite operacyjne usunięcie. Podstawowe badania przedoperacyjne obejmują m.in. pełną morfologię krwi, testy krzepnięcia oraz EKG. Ważnym elementem przygotowania pacjenta jest odpowiednie przygotowanie farmakologiczne mające na celu normalizację ciśnienia tętniczego oraz opanowanie napadowych wyżek ciśnienia.

Lekami z wyboru w przygotowaniu przedoperacyjnym są alfa-blokery, które mają na celu normalizację ciśnienia tętniczego i działają przeciwnie do adrenaliny i noradrenaliny. Alfa-blokery powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych, co może prowadzić do omdlenia, jeśli ciśnienie krwi stanie się zbyt niskie. Z tego powodu pacjenci powinni być ściśle monitorowani, zwłaszcza na początku leczenia, i zachęceni do picia dużych ilości płynów.

Zaleca się, aby pacjent wypił co najmniej 1 litr płynów w ciągu pierwszych 30-60 minut po zażyciu leków, a następnie 3 litry dziennie. Leczenie zwykle rozpoczyna się od początkowej dawki 10 mg fenoksybenzaminy (Dibenzylina) 3 razy na dobę. Stopniowe zwiększanie dawki do 20 mg lub 30 mg 3 razy dziennie prowadzi zazwyczaj do normalizacji ciśnienia tętniczego.

W Polsce standardowe przygotowanie do operacji obejmuje stosowanie doksazosyny, leku również z grupy alfa-blokerów, podawanej w stopniowo zwiększających się dawkach, w zależności od ciśnienia krwi oraz obecności objawów napadowych.
(przypisek tłumacza)

Prawidłowe przygotowanie farmakologiczne jest kluczowe dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjenta podczas operacji i minimalizacji ryzyka powikłań związanych z nagłymi zmianami ciśnienia tętniczego.

Podczas zabiegu operacyjnego na skutek interwencji chirurgicznej może dojść do nadmiernego uwalniania katecholamin, co powoduje ryzyko nagłego wzrostu ciśnienia krwi. W celu zapobiegania tym powikłaniom rutynowo stosuje się fenoksybenzaminę (*lub doksazosynę – przypisek tłumacza*), Zaleca się rozpoczęcie stosowania leku co najmniej na tydzień przed operacją. W przypadku utrzymującego się szybkiego tętna w trakcie przygotowań, zaleca się dodanie beta-blokera, jednak zawsze dopiero po rozpoczęciu leczenia alfa-blokerem. Ważnym elementem przedoperacyjnego postępowania jest także wykonanie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia krwi, które pozwala na potwierdzenie, że pacjent jest odpowiednio przygotowany do operacji.

Mimo stosowania tych leków, jednoznacznie pozytywny efekt przygotowania medycznego do zabiegu nie został wystarczająco udowodniony. Nawet przy zastosowaniu powyższych leków w dużych dawkach, nie zawsze udaje się całkowicie zapobiec wahaniom ciśnienia tętniczego podczas operacji. Zabieg operacyjny przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym. Często przed zabiegiem do tętnicy nadgarstkowej wprowadza się cewnik, umożliwiający stałe monitorowanie ciśnienia krwi. Drugi cewnik wprowadza się do żyły centralnej (zwykle na szyi). Dzięki tym procedurom, anestezjolog ma możliwość szybkiego podania leków przeciwdziałających wzrostowi ciśnienia krwi w przypadku uwolnienia dużych ilości katecholamin pod wpływem manipulacji chirurgicznych.

W doświadczonych ośrodkach medycznych obserwacja pooperacyjna pacjentów po zabiegu usunięcia guza chromochłonnego zwykle trwa od 2 do 3 godzin w warunkach oddziału intensywnej terapii. Po tym czasie pacjenci mogą zostać przeniesieni na oddziały szpitalne w celu dalszej rekonwalescencji. Jedynie w rzadkich przypadkach, gdy stan pacjenta wymaga szczególnej troski, monitorowanie powinno być kontynuowane przez co najmniej 24 godziny na oddziale intensywnej terapii. Tego typu podejście jest stosowane w przypadkach, gdy istnieje ryzyko powikłań lub niestabilności hemodynamicznej, wymagających stałego nadzoru.

9. OPERACJA GUZA CHROMOCHŁONNEGO

Guzy nadnerczy

Chirurgia guza chromochłonnego przeszła istotną transformację w ostatnich latach, a wprowadzenie metod minimalnie inwazyjnych stało się kamieniem milowym w leczeniu tych nowotworów. Większość guzów chromochłonnych zlokalizowana jest w nadnerczach lub w ich bliskim sąsiedztwie (w obszarze pozanadnerczowym lub zaotrzewnowym), co umożliwia zastosowanie technik laparoskopowych. W przypadku metod minimalnie inwazyjnych wykorzystywane są dostęp przezotrzewnowy lub pozaotrzewnowy.

Chirurgia endoskopowa wymaga dużego doświadczenia i powinna być przeprowadzana tylko przez chirurgów specjalizujących się w minimalnie inwazyjnej chirurgii nadnerczy. Należy podkreślić, że takie metody powinny być stosowane praktycznie w przypadku wszystkich guzów chromochłonnych, niezależnie od ich wielkości czy lokalizacji. Nawet

pozanadnerczowe guzy chromochłonne mogą być skutecznie usunięte przy użyciu technik endoskopowych.

Pomimo że zabiegi te wykonywane są również w znieczuleniu ogólnym, pacjenci często wracają do zdrowia szybciej niż po tradycyjnej operacji. Po operacji możliwe jest przyjmowanie pokarmów doustnych oraz pełna mobilizacja już w dniu zabiegu. Średni czas pobytu pacjenta w szpitalu wynosi tylko 3-5 dni, a ryzyko powikłań, takich jak infekcje czy krwawienia jest znacznie mniejsze. Badania naukowe wykazały, że czas operacji przy użyciu laparoskopii nie jest dłuższy niż w przypadku tradycyjnej operacji otwartej.

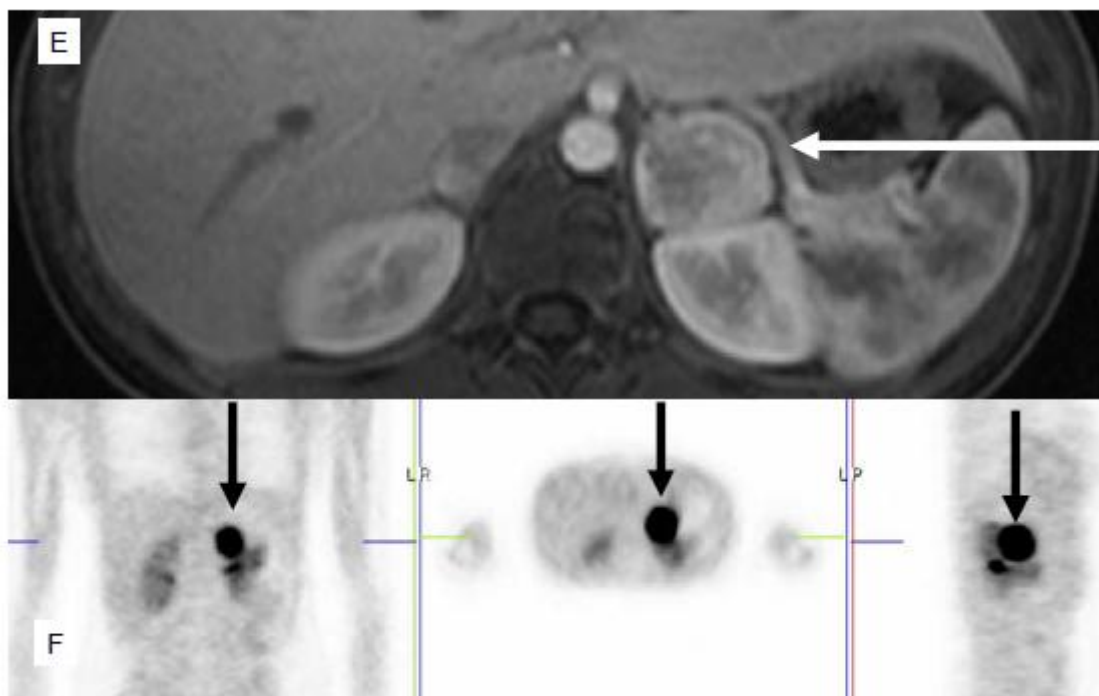
Endoskopowa adrenalektomia przeprowadzana jest przez wykonanie 3-5 małych nacięć o długości 5-10 mm, przez które wprowadza się kamerę oraz narzędzia chirurgiczne. W przypadku trudności w lokalizacji guza podczas operacji, można również wykorzystać endoskopowe badanie ultrasonograficzne, co umożliwia precyzyjne usunięcie guza.

Dalszy rozwój chirurgii endoskopowej pozwolił na wprowadzenie jeszcze bardziej zaawansowanej techniki, znanej jako SARA (Single Access Retroperitoneal Adrenalectomy) – endoskopowe usuwanie guzów chromochłonnych za pomocą tylko jednego nacięcia. W tej metodzie wszystkie instrumenty chirurgiczne, w tym kamera oraz narzędzia do usuwania guza, są wprowadzane przez jedno minimalne nacięcie, co pozwala na jeszcze mniejszą inwazyjność zabiegu i szybszy czas rekonwalescencji. (Rycina 16)

Technika SARA jest wykonywana w dostępie retroperitonealnym, co pozwala na uzyskanie dobrego widoku na nadnercze, minimalizując potrzebę usunięcia dużych tkanek. Dzięki temu metoda ta staje się jeszcze bardziej atrakcyjna, szczególnie w przypadkach wymagających precyzyjnego, ale mało inwazyjnego podejścia

chirurgicznego. Korzyści tej techniki obejmują zmniejszenie liczby ran, krótszy czas pobytu pacjenta w szpitalu, mniejsze ryzyko infekcji oraz szybszy powrót do normalnej aktywności.





Rycina 16: Blizny po otwartych (A, D) i endoskopowych (B, C) operacjach guza chromochłonnego. A: Blizna po dwóch operacjach guza chromochłonnego n a d n e r c z y . B: Blizny po obustronnej operacji endoskopowej z dostępu retroperitonealnego . C: Stan po endoskopowym usunięciu guza chromochłonnego zlokalizowanego poniżej lewego nadnercza (ten sam pacjent co w punkcie E). D: 10 lat po otwartej operacji obustronnego guza chromochłonnego nadnerczy u ojca pacjenta. E: MRI, widok z góry i $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET (F), widok z przodu, z góry i z boku. Ten sam pacjent co na C.

Chirurgiczne usunięcie guza chromochłonnego nadnerczy z zachowaniem jak największej objętości tkanki kory nadnerczy (tzw. operacja oszczędzająca nadnercza lub częściowa adrenalektomia) jest szczególnie istotne u pacjentów z obustronnymi guzami chromochłonnymi, gdzie celem jest minimalizacja ryzyka niedoczynności nadnerczy po operacji. Zachowanie jak największej ilości zdrowej tkanki nadnerczy umożliwia produkcję odpowiednich ilości hormonów, w szczególności kortyzolu, co jest kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. W chirurgii endoskopowej techniki powiększające obraz umożliwiają precyzyjne rozróżnienie między zdrową tkanką nadnerczy a guzami, co znacząco ułatwia przeprowadzenie operacji oszczędzającej. Dzięki doświadczeniu chirurga, w przypadku obustronnych guzów chromochłonnych, jest możliwe osiągnięcie wystarczającej produkcji kortyzolu przez zachowaną tkankę nadnerczy w około 90% przypadków.

Jednak w przypadku dużych guzów nadnerczy (o wielkości powyżej 6-8 cm) zachowanie funkcji nadnerczy może być trudne lub niemożliwe, ponieważ operacja oszczędzająca staje się technicznie niewykonalna z powodu rozległego zajęcia tkanek nadnerczy. Po takiej operacji kluczowe jest monitorowanie funkcji nadnerczy za pomocą testu ACTH, aby upewnić się, że pozostała tkanka nadnerczy wytwarza odpowiednią ilość kortyzolu i pacjent nie wymaga leczenia suplementacyjnego.

Odległa obserwacja po operacji /drugi zabieg chirurgiczny

Wtórne operacje miejscowo nawracających guzów chromochłonnych stanowią wyjątkowe wyzwanie chirurgiczne. Blizny powstałe po pierwszej operacji mogą utrudniać dostęp do guza i zwiększać ryzyko powikłań. W takich przypadkach technika retroperitoneoskopowa, polegająca na dostępie od tyłu, jest uważana za najskuteczniejszą metodę. Retroperitoneoskopowa operacja umożliwia precyzyjne usunięcie guza, minimalizując ryzyko uszkodzenia innych struktur anatomicznych.

Guz chromochłonny/Paraganglioma u dzieci

Guzy chromochłonne i przyzwojaki u dzieci są rzadkością, szczególnie te zlokalizowane w okolicach głowy i szyi. Występują one w tych samych miejscach co u dorosłych, jednak operacja może być znacznie trudniejsza ze względu na mniejsze rozmiary pacjentów oraz trudności w dostępie do guza. Pomimo tych wyzwań zabiegi powinny być przeprowadzane z wykorzystaniem technik minimalnie inwazyjnych, które zmniejszają ryzyko powikłań, przyspieszają rekonwalescencję i poprawiają komfort dzieci po zabiegu.

Pozanadnerczowe guzy jamy brzusznej i guzy pęcherza moczowego

Większość guzów pozanadnerczowych lokalizuje się w pobliżu nadnerczy lub dużych naczyń brzusznych, takich jak aorta i żyła główna (żyła główna dolna) (rycina. 4B, 17, 51). W takich przypadkach guz może być umiejscowiony pomiędzy tymi naczyniami, co znacząco utrudnia operacyjne usunięcie. W takich sytuacjach decyzja o rodzaju dostępu operacyjnego – otwartym czy endoskopowym – jest zależna od kilku czynników, takich jak rozmiar guza, liczba guzów (pojedyncze czy mnogie) oraz biologia guza (np. jego złośliwość).

Endoskopowe techniki operacyjne mogą być skutecznie stosowane zarówno w przypadku guzów chromochłonnych nadnerczy, jak i guzów pozanadnerczowych.

Główne korzyści wynikające z zastosowania technik minimalnie inwazyjnych to: lepszy dostęp chirurgiczny, mniejsze uszkodzenia tkanek, mniejszy ból pooperacyjny, niższy odsetek powikłań, krótszy czas hospitalizacji i szybszy powrót do zdrowia pacjenta.

Jednak, ze względu na rzadkość i złożoność takich zabiegów, powinny być one wykonywane tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych, które dysponują odpowiednim doświadczeniem w chirurgii endoskopowej w tej trudnej lokalizacji.



Rycina 17: Guz chromochłonny pęcherza moczowego. Tomografia komputerowa w projekcji poziomej: górna część obrazu odpowiada przodowi, a dolna — tyłowi. Guz (strzałki) rozszerza się od tyłu do pęcherza moczowego.

Guzy chromochłonne pęcherza moczowego (ryc. 4E, 17) są bardzo rzadkie i stanowią wyzwanie diagnostyczne oraz terapeutyczne. W tradycyjnym leczeniu tego typu guzów zazwyczaj stosuje się operację otwartą, zwłaszcza ze względu na trudności związane z dostępem do guza i potencjalnym ryzykiem uszkodzenia innych struktur w okolicy.

Jednak w wybranych przypadkach, szczególnie gdy guz jest mały i zlokalizowany w dogodnej okolicy pęcherza moczowego, możliwa jest interwencja endoskopowa.

Endoskopowe usunięcie guza chromochłonnego pęcherza moczowego pozwala na mniejsze uszkodzenie tkanek, szybszy powrót do zdrowia i krótszy czas hospitalizacji, co stanowi główną zaletę tej metody. Jednakże, ze względu na rzadkość tych guzów,

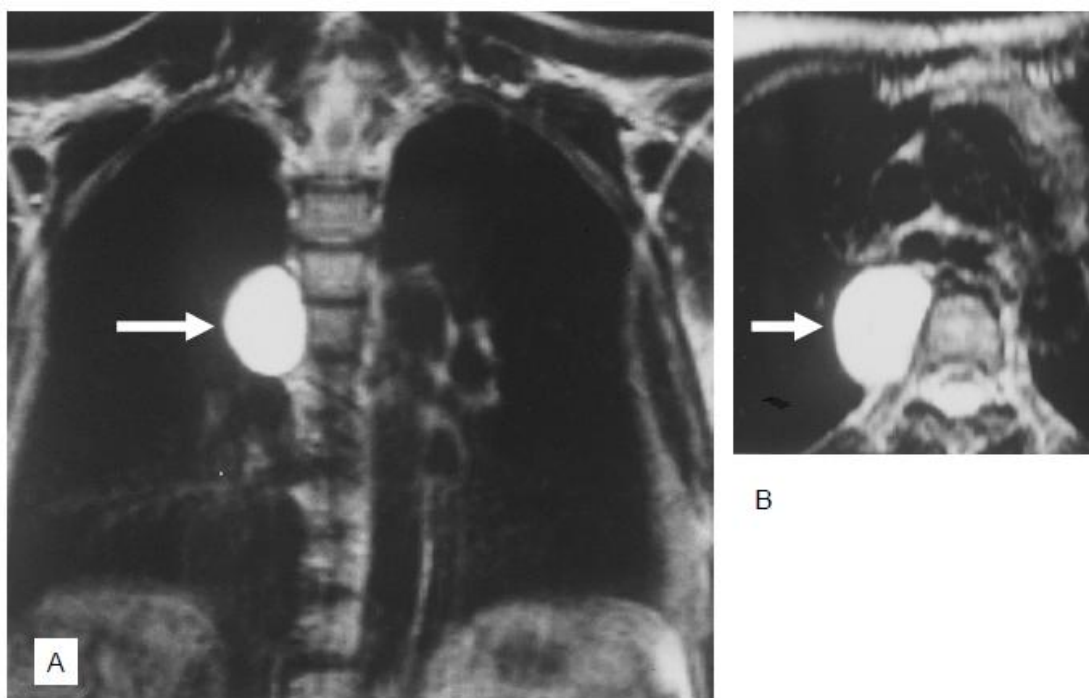
każdorazowo decyzja o wyborze metody chirurgicznej powinna być podejmowana indywidualnie przez doświadczonych specjalistów.

Guzy zlokalizowane w klatce piersiowej

Guzy chromochłonne klatki piersiowej mogą występować w dwóch głównych lokalizacjach: w tylnej części klatki piersiowej, w obszarze pnia współczulnego, lub w bliskim sąsiedztwie serca, w śródpiersiu. Te guzy są zazwyczaj trudne do wykrycia i wymagają dokładnej diagnostyki obrazowej.

- **Guzy pnia współczulnego** często występują w tylnej jamie klatki piersiowej, gdzie mogą być trudne do odróżnienia od innych struktur. Przykłady tych guzów można zobaczyć na rysunkach 18 i 61.
- **Guzy zlokalizowane w pobliżu serca w śródpiersiu** stanowią kolejną trudność diagnostyczną ze względu na ich bliskie położenie w stosunku do ważnych struktur anatomicznych, takich jak serce i naczynia krwionośne. Przykład guza w tej lokalizacji przedstawiono na rysunku 19.

Diagnostyka obrazowa, w tym tomografia komputerowa (CT), rezonans magnetyczny (MRI) oraz techniki medycyny nuklearnej, są kluczowe w diagnostyce tych guzów, pozwalając na dokładne zlokalizowanie zmiany oraz planowanie odpowiedniego leczenia.



Rycina 18: Guz chromochłonny klatki piersiowej (strzałki). Widok z przodu (po lewej) i w poziomie (po prawej). Guz znajduje się w tylnej części klatki piersiowej, po prawej stronie kręgosłupa w okolicy pnia współczulnego. Z Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Guzy śródpiersia, w tym te zlokalizowane w pobliżu serca lub dużych naczyń, wymagają specjalistycznej interwencji chirurgicznej i zwykle są usuwane przez kardiochirurga lub torakochirurga. Małe guzy można usunąć bez większych trudności i ryzyka powikłań, jednak w przypadku większych guzów, operacja może być ryzykowna. W takich przypadkach chirurg musi rozważyć, czy ryzyko powikłań, takich jak uszkodzenie

nerwów lub innych ważnych struktur anatomicznych, jest akceptowalne, szczególnie w odniesieniu do jakości życia pacjenta po operacji.

W przypadku dużych guzów śródpiersia, które znajdują się blisko wrażliwych struktur, takich jak nerwy, naczynia krwionośne czy rdzeń kręgowy, chirurgiczne leczenie paraganglioma może być bardzo ryzykowne. Czasami, ze względu na zagrożenie zdrowia i życia pacjenta, operacja może zostać uznana za niemożliwą lub niewskazaną. W takich przypadkach decyzja o leczeniu chirurgicznym wymaga szczegółowej oceny stanu pacjenta, wyników badań obrazowych oraz potencjalnych alternatyw leczenia, takich jak radioterapia lub leczenie farmakologiczne.



Rycina 19: Guz chromochłonny klatki piersiowej (strzałki). Widok poziomy. Guz znajduje się w przedniej części klatki piersiowej, tak zwanym śródpiersiu, w bliskim sąsiedztwie dużych naczyń krwionośnych i nerwów.

Leczenie bezobjawowego guza chromochłonnego

Leczenie bezobjawowego guza chromochłonnego jest kontrowersyjne i zależy od kilku czynników, takich jak rozmiar guza, jego lokalizacja, wyniki badań, a także ogólny stan zdrowia pacjenta.

Możliwe strategie leczenia bezobjawowych guzów chromochłonnych:

Obserwacja i monitorowanie: W przypadku małych, bezobjawowych guzów chromochłonnych, które nie wykazują objawów klinicznych, może być wskazane podejście obserwacyjne. Regularne monitorowanie poziomu katecholamin we krwi, jak również badania obrazowe (np. tomografia komputerowa, MRI) są zalecane, aby upewnić się, że guz nie rośnie i nie zmienia charakteru. W takim przypadku pacjent może zostać poddany monitorowaniu co 6–12 miesięcy, zależnie od zaleceń lekarza.

Leczenie farmakologiczne: W przypadku, gdy guz jest wykryty, ale nie wykazuje objawów klinicznych, w leczeniu farmakologicznym wykorzystuje się stosowanie leków z grupy alfa-blokerów które ma na celu zapobieganie ewentualnym wzrostom ciśnienia krwi. Leki te mogą być stosowane profilaktycznie, zwłaszcza w przypadku podejrzenia, że guz może w przyszłości powodować problemy.

Chirurgiczne usunięcie: Mimo że guz jest bezobjawowy, chirurgiczne usunięcie nadal jest standardową metodą leczenia. Główne wskazania do operacji obejmują możliwość rozwoju powikłań, takich jak np. nadciśnienie, powikłania sercowo-naczyniowe, ryzyko przerzutów, lub wzrost guza. Usunięcie chirurgiczne guza jest uważane za jedyną metodę całkowitego wyleczenia.

Genetyka i dziedziczność: U pacjentów z dziedzicznymi guzami chromochłonnymi, takimi jak zespół von Hippela-Lindaua, zespół MEN 2 czy mutacje genów SDHB i SDHD, może być zalecane wczesne usunięcie guza, nawet w przypadku braku objawów. Takie postępowanie ma na celu zapobieżenie dalszym powikłaniom. W takich przypadkach istotna jest również ocena genetyczna oraz konsultacje z specjalistą w dziedzinie medycyny genetycznej, które mogą pomóc w podjęciu odpowiednich decyzji..

Decyzja o leczeniu bezobjawowego guza chromochłonnego wymaga uwzględnienia wielu czynników klinicznych i biologicznych, które mogą wpłynąć na strategię terapeutyczną. Poniżej przedstawiono kluczowe aspekty, które należy rozważyć:

1. Ciąża i młode kobiety

U młodych kobiet, szczególnie tych w ciąży, zaleca się usunięcie guza chromochłonnego, nawet jeśli jest on bezobjawowy. W czasie ciąży zmiany hormonalne i fizjologiczne (takie jak wzrost ciśnienia rosnącej macicy) mogą prowadzić do zaostrzenia objawów guza, w tym przełomu katecholaminowego, który może zagrażać zdrowiu matki i dziecka.

2. Mutacje genetyczne

Genotyp pacjenta ma kluczowe znaczenie dla podejmowanej decyzji o leczeniu guza chromochłonnego:

- **Mutacje RET i SDHD:** Obecność tych mutacji rzadko prowadzi do nowotworów złośliwych, dlatego w przypadku guza chromochłonnego związanego z tymi mutacjami można rozważyć strategię wyczekującą. Decyzja o usunięciu guza może być opóźniona, zwłaszcza jeśli choroba ma przebieg bezobjawowy.

- **Mutacja genu VHL:** Choć mutacja tego genu może wiązać się z ryzykiem rozwoju nowotworów złośliwych, decyzja o operacji może być opóźniona w zależności od sytuacji klinicznej. W przypadku guza chromochłonnego związanego z mutacją VHL decyzje terapeutyczne podejmuje się indywidualnie, biorąc pod uwagę dynamikę wzrostu guza oraz obecność objawów.
- **Mutacja SDHB:** Jest to najistotniejsza mutacja genetyczna w kontekście ryzyka rozwoju złośliwego guza chromochłonnego. U osób z tą mutacją wskazane jest chirurgiczne usunięcie guza, nawet przy braku objawów klinicznych, ze względu na istotne ryzyko rozwoju złośliwej postaci nowotworu..

3. Poziom katecholamin/metanefryn w osoczu

Podwyższenie stężenia katecholamin lub metanefryn w osoczu krwi lub w dobowej zbiórce moczu jest wskazaniem do podjęcia decyzji o leczeniu chirurgicznym. Nawet jeśli pacjent nie prezentuje objawów klinicznych, podwyższenie stężenia tych hormonów może się wiązać z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. W takich przypadkach najczęściej zaleca się usunięcie guza .

Podsumowanie

Leczenie guza chromochłonnego wymaga indywidualnego podejścia, które uwzględnia takie czynniki jak wiek pacjenta, stan zdrowia, mutacje genetyczne oraz aktywność hormonalną guza. W przypadku bezobjawowych guzów, decyzje terapeutyczne mogą obejmować strategie wyczekujące, szczególnie w kontekście mutacji genów, które nie prowadzą bezpośrednio do rozwoju nowotworów złośliwych. Podwyższenie stężenia katecholamin lub metanefryn w moczu dobowym lub osoczu krwi a także czynniki takie jak ciąża lub mutacje wysokiego ryzyka są wskazaniem do leczenia operacyjnego.

10. CHIRURGIA PRYZWOJAKÓW GŁOWY I SZYI

Przyzwojaki głowy i szyi to guzy, które wywodzą się z komórek układu przywspółczulnego, należącego do autonomicznego układu nerwowego. Zazwyczaj zlokalizowane one są w rejonach, które mają bogate unaczynienie i znajdują się w pobliżu dużych naczyń krwionośnych, nerwów i innych ważnych struktur anatomicznych, co może powodować ich ekspansję przestrzenną i nacisk na sąsiednie tkanki.

Guzy te są zazwyczaj *niechromofilne* podczas badania histologicznego, co oznacza, że nie barwią się intensywnie w standardowych próbach histologicznych. Ponadto, guzy głowy i szyi, w tym przyzwojaki, rzadko powodują objawy ogólne, takie jak nadciśnienie tętnicze czy kołatania serca, co jest charakterystyczne dla guzów chromochłonnych, które produkują nadmiar katecholamin. Objawy najczęściej mają charakter lokalny, związany z uciskiem lub naciekaniem sąsiednich struktur, takich jak nerwy, naczynia krwionośne czy drogi oddechowe.

Leczenie przyzwojaków głowy i szyi jest często wymagające, ponieważ ze względu na ich lokalizację blisko krytycznych struktur, wymaga precyzyjnych technik chirurgicznych. Zazwyczaj leczenie tych guzów jest przeprowadzane przez specjalistów z zakresu laryngologii, ale w niektórych przypadkach mogą być zaangażowani również chirurdzy naczyniowi lub neurochirurdzy, w zależności od umiejscowienia guza i związanych z nim ryzyk operacyjnych.

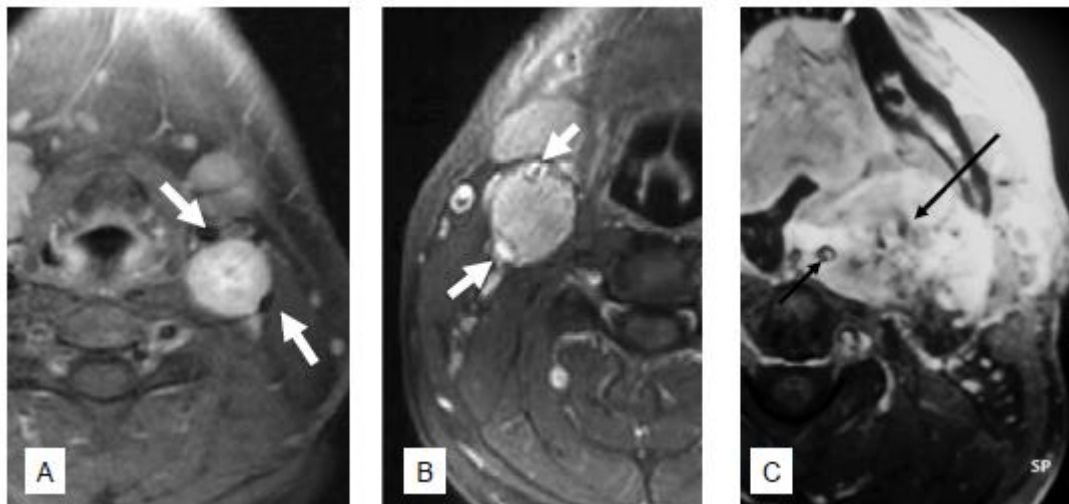
Ważnym czynnikiem wpływającym na decyzje terapeutyczne jest rozmiar guza, jego lokalizacja oraz zaawansowanie.

Guzy kłębka szyjnego, czyli **glomus caroticum**, są najczęstszym typem przyzwojaków w obrębie głowy i szyi. (ryc. 7, 12, 20). Zwykle zlokalizowane są w obszarze rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej, gdzie dzieli się ona na tętnice szyjne zewnętrzne i wewnętrzne. Guzy te są trudne do usunięcia ze względu na ich bliskie sąsiedztwo z istotnymi strukturami, takimi jak nerw błędny oraz duże żyły i tętnice głowy i szyi.

Guzy kłębka szyjnego charakteryzują się również intensywnym unaczynieniem. Z tego powodu podczas operacji istnieje ryzyko krwawienia, a precyzyjna lokalizacja guza i zrozumienie jego stosunku do sąsiednich struktur anatomicznych są zasadnicze dla decyzji terapeutycznych.

Klasyfikacja Shamblina służy do oceny zaawansowania guzów głowy i szyi, w tym guzów kłębka szyjnego. Podzielona jest na trzy klasy, które pomagają ocenić stopień trudności zabiegu chirurgicznego: (rycina 20):

- **Klasa I Shamblina**(rycina 20A) : Guzy znajdują się w bliskim sąsiedztwie dużych naczyń krwionośnych, ale nie otaczają ich w pełni. Takie guzy można stosunkowo łatwiej usunąć, ponieważ nie dochodzi do ich bezpośredniego wnikania w struktury naczyniowe.
- **Klasa II Shamblina**(rycina 20B): : Guzy zaczynają otaczać duże naczynia krwionośne. W tym przypadku operacja jest bardziej skomplikowana, ponieważ wymaga ostrożności, aby nie uszkodzić naczyń krwionośnych.
- **Klasa III Shamblina** (rycina 20C): Naczynia krwionośne są całkowicie otoczone przez guz. Usunięcie takiego guza jest bardzo trudne, ponieważ wymaga dużej precyzji chirurgicznej, by nie uszkodzić dużych naczyń krwionośnych i zminimalizować ryzyko powikłań.



Rycina 20: Przykłady klasyfikacji guzów glomus caroticum według Shamblina. A: Lewostronny guz Shamblin klasy I . B: Prawostronny guz Shamblin klasy II. C: Lewostronny guz Shamblin klasy III . Strzałki wskazują duże naczynia krwionośne, tętnica szyjna wewnętrzna i tętnica szyjna zewnętrzna. Znajdują się one na zewnątrz guza (A), w sąsiedztwie guza (B) i wewnątrz guza (C). C z Neumann i wsp. N Engl J Med 2002; 346: 1459-66, za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Bliskie sąsiedztwo ważnych naczyń krwionośnych oraz naciekanie przez liczne drobniejsze naczynia sprawiają, że operacje glomus caroticum są często technicznie bardzo trudne i czasochłonne.

Z jednej strony należy unikać uszkodzenia otaczających naczyń krwionośnych i nerwów, z drugiej – konieczne jest zamknięcie wszystkich naczyń doprowadzających i odprowadzających krew z guza.

Do znanych powikłań należą masywne krwawienia oraz uszkodzenie nerwów czaszkowych, przede wszystkim nerwu błędnego, co może prowadzić do trudności w przełykaniu i bólu gardła.

Śródoperacyjne ryzyko:

Zamknięcie naczyń krwionośnych związanych z guzem niesie ryzyko uszkodzenia istotnych struktur naczyniowych, takich jak np. tętnica szyjna wewnętrzna, co może skutkować poważnymi powikłaniami, w tym udarem mózgu. Dodatkowo, podczas operacji zasadnicze jest skuteczne tamowanie krwawienia i kontrola przepływu krwi.

Wyzwania czasowe:

Operacje guzów kłębka szyjnego są także czasochłonne, ponieważ chirurg musi dokładnie zidentyfikować wszystkie zaangażowane struktury anatomiczne, skupić się na kontrolowaniu krwawienia i wykonać precyzyjne usunięcie guza. To wszystko sprawia, że zabieg jest długotrwały i wymaga odpowiedniego przygotowania.

Podsumowanie:

Chirurgiczne usunięcie guza typu glomus caroticum jest skomplikowane i wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań, w tym uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz nerwów czaszkowych. Decyzja o przeprowadzeniu operacji powinna być starannie przemyślana, a zabieg wykonywany wyłącznie przez doświadczonych specjalistów, którzy posiadają odpowiednie umiejętności chirurgiczne.

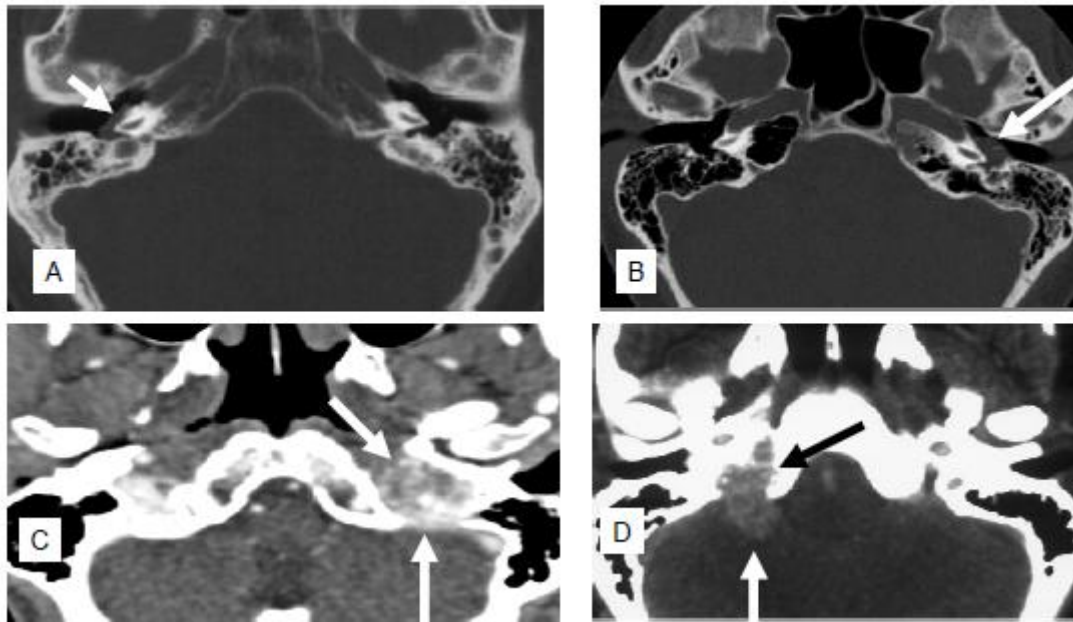
Rzadziej występującymi nowotworami są guzy glomus jugulare i glomus tympanicum (ryc. 21). Ze względu na bliskie anatomiczne sąsiedztwo, często określa się je wspólnym mianem guzów jugulotympanalnych. Zgodnie z klasyfikacją Fischera — chirurga specjalizującego się w operacjach głowy, szyi i ucha — wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania tych zmian (od A do D). Przykłady guzów jugularnych i tympanalnych w stopniach A–D przedstawiono na rycinach 21A–D.

Klasyfikacja ta jest pomocna w planowaniu operacji oraz porównywaniu wyników pooperacyjnych. Pacjenci z tego typu guzami mogą cierpieć na szumy uszne zsynchronizowane z tętnem (tzw. pulsujący szum uszny) oraz ubytek słuchu w zajęтым uchu. Guzy te zlokalizowane są w bliskim sąsiedztwie istotnych naczyń tętniczych i żylnych oraz nerwów, takich jak nerw błędny i nerw twarzowy. Ich operacyjne usunięcie stanowi duże wyzwanie chirurgiczne, a trwałe uszkodzenia nerwów czaszkowych mogą być skutkiem zarówno samego guza, jak i zabiegu operacyjnego.

Klasyfikacja guzów szyjno-tympanalnych (Fisch):

1. **Stadium A:** Guz znajduje się w obrębie przestrzeni bębenkowej lub szyjnej, z minimalnym naciekiem na sąsiednie struktury.
2. **Stadium B:** Guz obejmuje szerszy obszar, ale nie otacza głównych naczyń ani nerwów.
3. **Stadium C:** Guz obejmuje ważne struktury anatomiczne, takie jak nerw twarzowy czy tętnice szyjne, co zwiększa stopień skomplikowania operacji.

4. **Stadium D:** Guz rozprzestrzenia się w sposób zaawansowany na sąsiednie struktury, co stanowi poważne wyzwanie chirurgiczne i często wiąże się z dużym ryzykiem powikłań.



Rycina 21: Guzy podstawy czaszki w okolicy kości skroniowej. Stadia według Fische (stadium od A do D). Guzy w stadiach A i B to glomus tympanicum, guzy w stadiach C i D - glomus jugulare. A: prawy glomus tympanicum w stadium A Fische, projekcja pozioma TK w okolicy ucha środkowego. B: lewy glomus tympanicum w stadium B Fische, projekcja pozioma TK w okolicy ucha środkowego. C: lewy glomus jugulare w stadium C Fische, projekcja pozioma TK w okolicy ucha środkowego. D: prawy glomus jugulare w stadium D Fische, projekcja pozioma TK w okolicy ucha środkowego. Z Offergeld et al

Clinics 2012;67(S2):za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

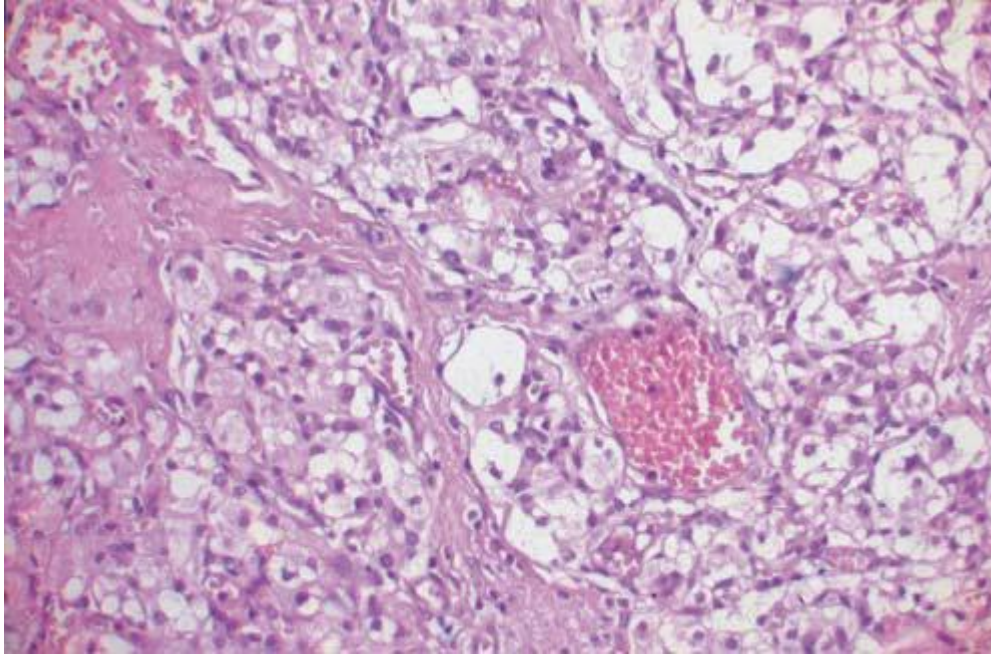
Osiągnięcia w dziedzinie genetyki molekularnej mają znaczący wpływ na wybór metody leczenia guzów głowy i szyi. Obecnie wiadomo, że pacjenci z mutacjami w genach SDHB, SDHC i SDHD mają większe ryzyko rozwoju guzów głowy i szyi, a badania obrazowe u nosicieli tych mutacji często prowadzą do wykrycia guzów w stadium bezobjawowym. Należy rozważyć, czy guzy te powinny być leczone chirurgicznie, czy też, mając na uwadze możliwe powikłania zabiegu oraz fakt, że są to guzy o powolnym wzroście, należy je poddać obserwacji.

Dodatkowe informacje znajdują się w rozdziale 15, „Molekularna diagnostyka genetyczna i zespół paraganglioma/pheochromocytoma”.

11. HISTOLOGIA

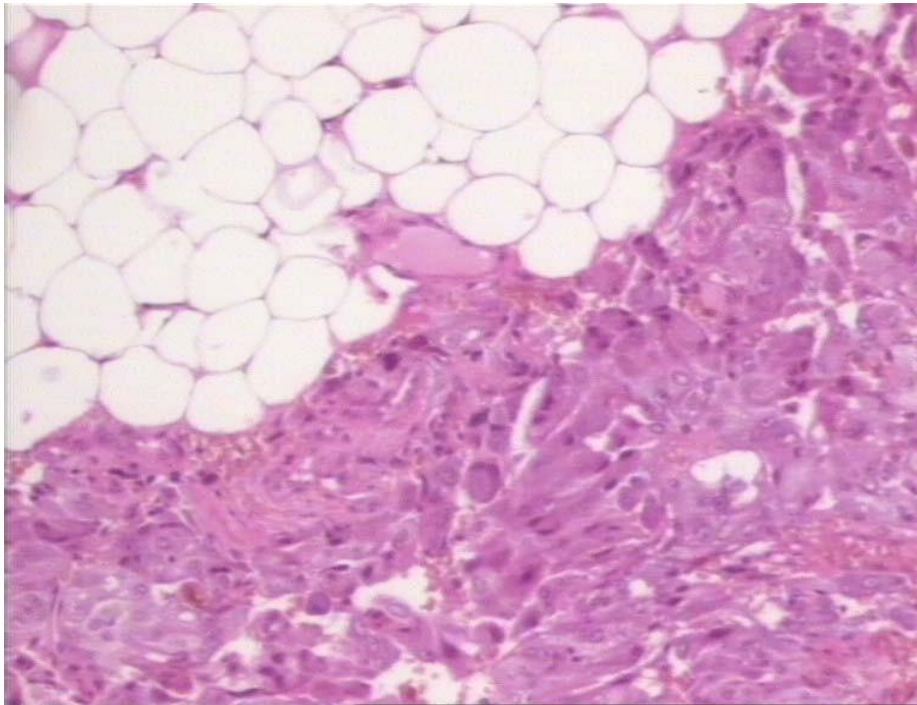
Pheochromocytoma i paraganglioma składają się z komórek głównych i podporowych, które tworzą gniazda („Zellballen”). Komórki główne mogą być pleomorficzne, często posiadające duże, wyraźnie widoczne jądra. Komórki te syntetyzują i magazynują katecholaminy. Wykrycie w nich chromograniny-A i synaptofizyny potwierdza, że są to guzy neuroendokrynne. Komórki podporowe (sustentakularne) mają smukły kształt, małe jądra i wypustki dendrytyczne. Typową cechą tych guzów jest bogate unaczynienie. Nowotwory te często ulegają zmianom wstecznym (zwyrodnieniowym), takim jak martwica lub tworzenie blizn z tkanki łącznej. Typowy układ gniazd komórkowych oraz unaczynienie PPGL przedstawiono na rycinie 22.

W przeciwieństwie do większości innych nowotworów, badanie histologiczne PPGL nie jest w stanie odróżnić postaci łagodnej od złośliwej. Jedynym kryterium złośliwości guza jest wykrycie przerzutów odległych. Przerzuty pheochromocytoma/paraganglioma mogą występować w lokalnych węzłach chłonnych lub w innych narządach, głównie w płucach, wątrobie oraz kościach.

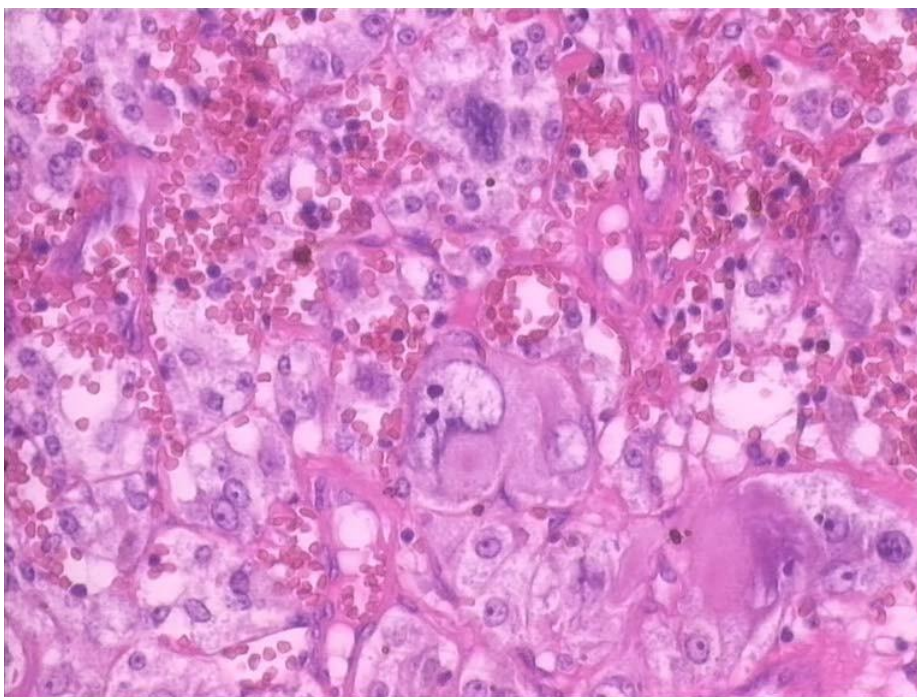


Rycina 22: Histologia guza chromochłonnego. Widoczne gniazda komórkowe, przylegające do naczynia krwionośnego z gęstymi czerwonymi krwinkami.

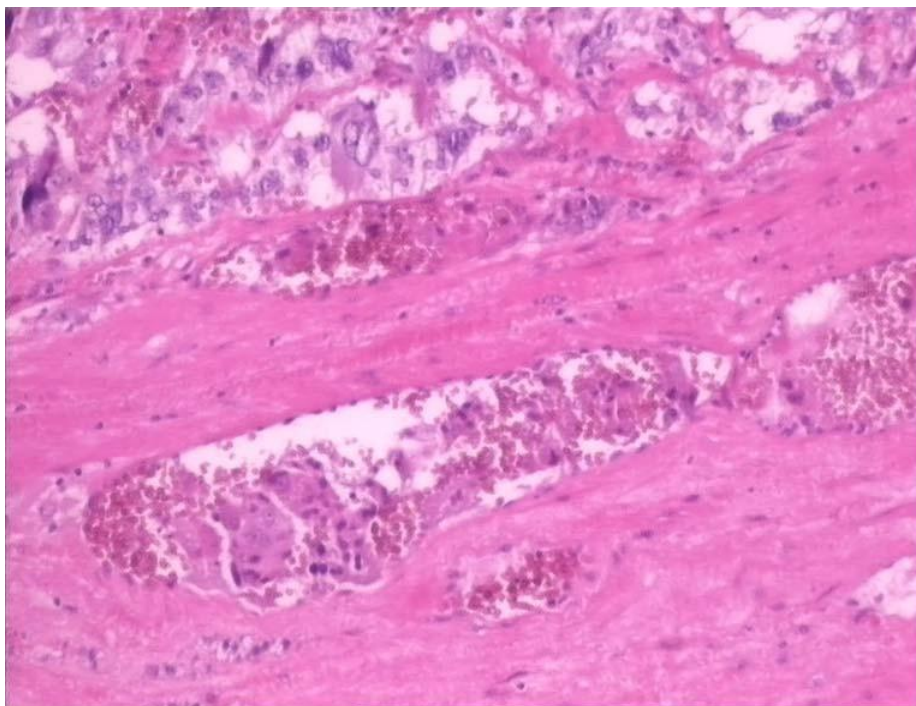
Naciek otaczającej tkanki tłuszczowej (Rysunek 24) może, ale nie musi, wskazywać na potencjalną złośliwość nowotworu. Inne niepewne oznaki złośliwości to zwiększony wskaźnik proliferacji, pleomorfizm komórkowy, nietypowe jądra (rysunek 23) i inwazja naczyń krwionośnych (rysunek 25).



Rycina 23: Histologia guza chromochłonnego. Polimorfia jądra. Komórki guza mają jądra o różnych rozmiarach.



Rycina 24: Histologia guza chromochłonnego. Naciekanie otaczającej tkanki tłuszczowej (inwazja pozanadnerczowa) Widoczna jest inwazja nowotworu (prawy dolny róg obrazu) do tkanki tłuszczowej (lewy górny róg obrazu).



Rycina 25: Histologia guza chromochłonnego. Inwazja naczynia krwionośnego. Tkanka guza (lewy górny róg obrazu) i wysepki guza wraz z erytrocytami w dotkniętym naczyniu krwionośnym.

Badanie histologiczne przeprowadzane jest przez lekarza histopatologa i czasami oceniane za pomocą systemu punktowego. Najbardziej powszechny jest system punktacji Thompsona, tzw. PASS (Tabela 2). Punktacja pomaga przewidzieć potencjalnie złośliwy rozwój guzów, jednak system ten nie jest powszechnie akceptowany przez lekarzy klinicystów. Bezkrytyczne przyjmowanie punktacji histologicznej, bez odpowiedniego przygotowania medycznego, może wywołać u pacjentów poczucie niepewności i zagrożenia. Taki system punktacji służy jedynie dość przybliżonej ocenie profilu ryzyka i może jedynie w pewnym stopniu sugerować odpowiednią obserwację.

Tabela 2: Histomorfologiczny system punktacji oceniający potencjalnie złośliwy przebieg guza chromochłonnego. (PASS = Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score)

PASS < 4 – guz łagodny

PASS > 4 – potencjalnie złośliwy guz (zmodyfikowane z Thompson, Am J Surg Pathol 2002; 26: 551-566).

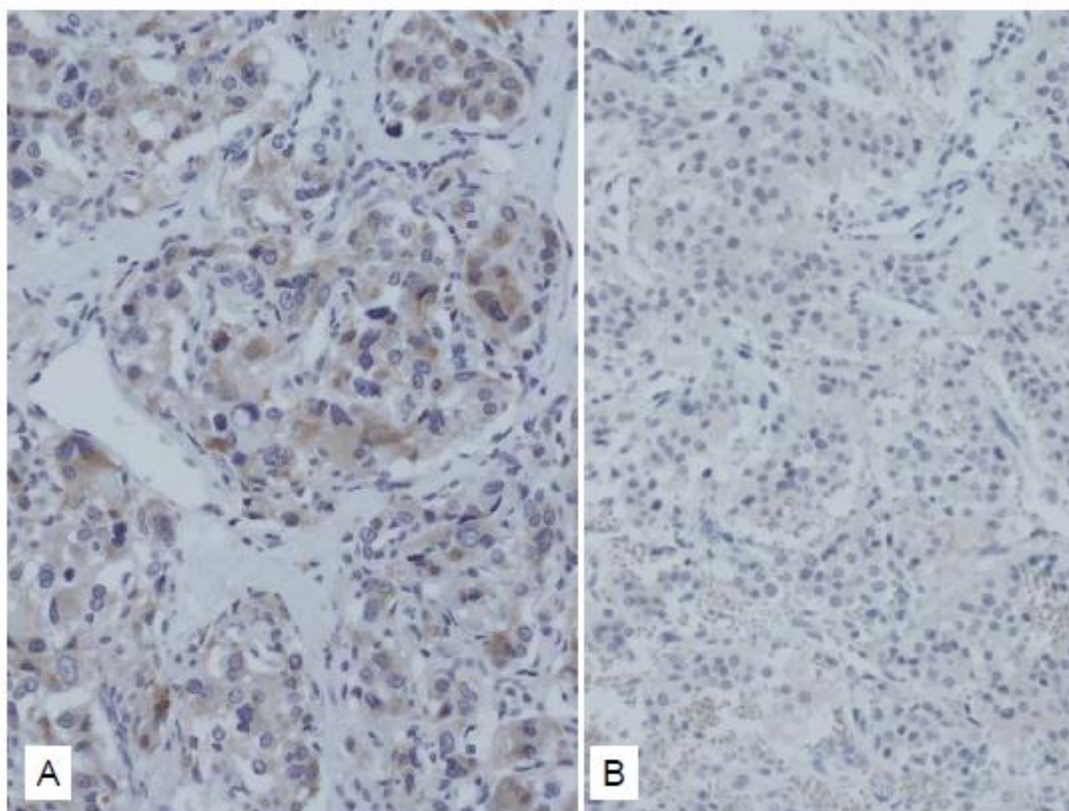
Cecha	Wynik
Rozproszony wzrost/duże gniazda komórek	2
Nietypowa mitoza	2
Martwica	2
Inwazja poza nadnercza	2
Wysoka gęstość komórek	2
Inwazja naczyń krwionośnych	1
Monotonny obraz komórki	2
Inwazja torebki	1
Komórki wrzeciona	2
Wysoka pleomorfia jądrowa	1
Mitoza (>3/pole wysokiej mocy)	2

□

Immunohistochemia

Badanie immunohistochemiczne jest standardem współczesnej diagnostyki patomorfologicznej. Dzięki tej technice możliwe jest wykrycie wybranych białek w komórkach i tkankach przy użyciu swoistych przeciwciał w reakcji antygen-przeciwciało. Metoda ta pozwala na identyfikację markerów nowotworowych oraz określenie poziomu ich stężenia za pomocą przeciwciał ukierunkowanych przeciwko określonej substancji antygenowej. W rutynowym badaniu immunohistochemicznym guzów chromochłonnych i przyzwojaków wykorzystuje się przeciwciała przeciwko chromograninie-A i synaptofizynie.

W ostatnich latach wprowadzono barwienie immunohistochemiczne, które pozwala na uzyskanie informacji, czy białka kodowane przez geny predysponujące do pheochromocytoma/paraganglioma wykazują nieprawidłowości. Jeśli wykryte zostaną zmiany w barwieniu immunohistochemicznym, może to wskazywać na nieprawidłową strukturę tych białek, spowodowaną mutacjami genetycznymi. Na przykład, przeciwciała anty-SDHB wyraźnie barwią kompleks SDHB-SDHC-SDHD (rysunek 26a). W przypadku braku barwienia należy podejrzewać obecność mutacji w jednym z tych trzech genów (rysunek 26b). Takie badania immunohistochemiczne stanowią istotny krok w diagnozowaniu mutacji genetycznych, które mogą predysponować do rozwoju guzów chromochłonnych i paraganglioma. Umożliwia to lekarzom szybsze dostosowanie dalszego planu leczenia i monitorowania pacjenta, ponieważ identyfikacja konkretnej mutacji genetycznej może mieć wpływ na wybór strategii terapeutycznych.



Rycina 26: Immunohistochemia guza chromochłonnego. Barwienie anty-SDHB. Pozytywne barwienie wskazuje, że przeciwciało rozpoznaje białko. W tym przypadku rozpoznaje ono nienaruszone białka SDHB, SDHC i SDHD. Jest to „prawidłowy” wynik. B Barwienie ujemne wskazuje na zmiany w odpowiednim białku. W tym przypadku wskazuje to na prawdopodobną mutację w jednym z genów SDHB, SDHC lub SDHD. Pacjent był nosicielem mutacji germlinalnej genu SDHB. Z Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Obecnie barwienie immunohistochemiczne jest dostępne również dla białek TMEM127, SDHA i MAX, jednak ich praktyczna przydatność jest ograniczona. Choć te białka są związane z predyspozycją do pheochromocytoma i paraganglioma, ich rola diagnostyczna nie jest tak dobrze ugruntowana jak w przypadku bardziej powszechnych markerów, takich jak chromogranina-A czy synaptofizyna. Badanie

immunohistochemiczne tych białek może być pomocne w określonych przypadkach, szczególnie w przypadku trudnych do zdiagnozowania guzów lub u pacjentów z rodzinną historią tych chorób, jednak ich wykorzystanie w praktyce klinicznej jest jeszcze w fazie oceny.

12. OPIEKA POOPERACYJNA

Monitorowanie pacjentów po operacji guza chromochłonnego/paraganglioma ma na celu:

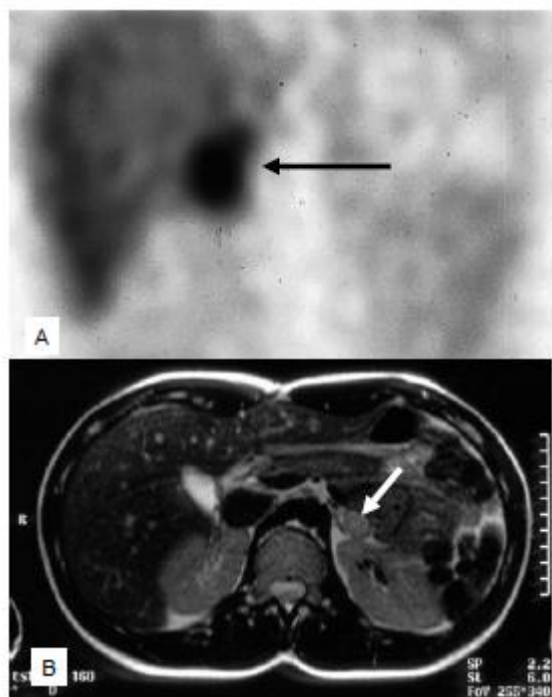
- Udokumentowanie skuteczności leczenia operacyjnego.
- Analizę ryzyka wystąpienia ewentualnych nowotworów towarzyszących. W tym celu wykonuje się badania genetyczne pod kątem mutacji w genach podatności (np. RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 i MAX).
- Omówienie z pacjentem wyników badań histologicznych. W rzadkich przypadkach złośliwego guza chromochłonnego/paraganglioma należy ocenić wskazania do ewentualnego rozpoczęcia terapii izotopowej lub chemioterapii.

Bardzo często zdarza się, że po operacji chirurg informuje pacjenta o całkowitym usunięciu guza, przedoperacyjne leczenie farmakologiczne zostaje zakończone, pacjent w większości przypadków uznawany jest za wyleczonego i wypisany do domu bez żadnych zaleceń. Jednak wielu pacjentów odczuwa niepewność związaną zarówno z samym faktem rozpoznania rzadkiego nowotworu, jak i brakiem dalszej kontroli, dlatego zaleca się prowadzenie obserwacji pooperacyjnej. Powinna ona odbywać się pod opieką endokrynologa, lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, kardiologa/hypertensjologa lub – w przypadku guzów głowy i szyi – specjalisty otorynolaryngologa lub chirurga naczyniowego.

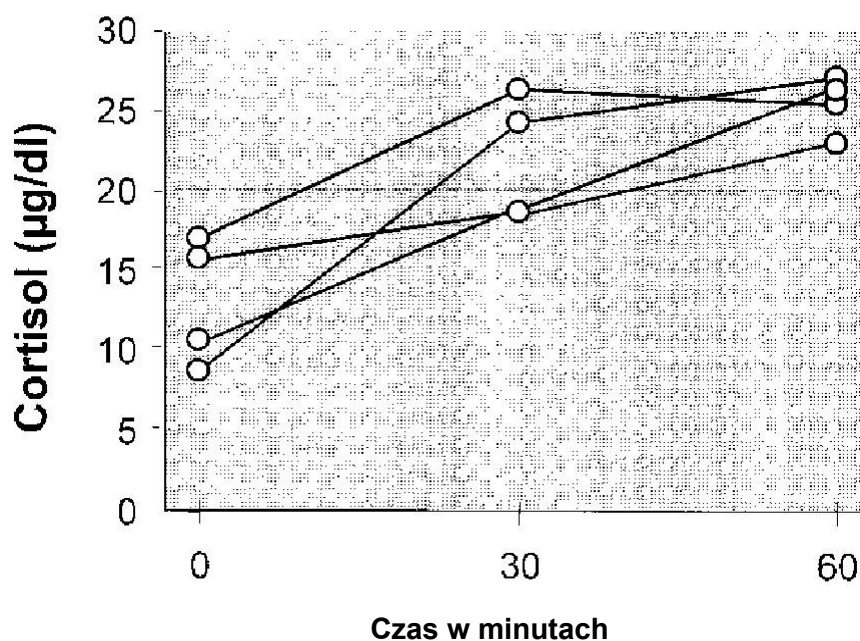
W pierwszej kolejności należy ocenić radykalność leczenia operacyjnego. W tym celu wykonuje się kontrolne, pooperacyjne badania hormonalne, aby udokumentować normalizację poziomu katecholamin i/lub metanefryn.

W przypadku prawidłowego poziomu tych hormonów, prawidłowej kontroli ciśnienia krwi oraz ustąpienia objawów sprzed leczenia chirurgicznego, nie ma bezwzględnej potrzeby wykonywania badań obrazowych.

Szczególną sytuacją kliniczną jest operacja obustronnego guza chromochłonnego lub operacja guza nadnercza u pacjentów po wcześniejszym usunięciu guza drugiego nadnercza (ryc. 27). W takim przypadku konieczne jest udokumentowanie wystarczającej syntezy hormonów kory nadnerczy poprzez wykonanie tzw. testu ACTH. Test ten powinien być przeprowadzony, nawet jeśli pacjent nie ma żadnych objawów. W przeciwieństwie do kompensacyjnej produkcji hormonów rdzenia nadnerczy przez autonomiczny układ nerwowy, niedobór hormonów kory nadnerczy nie może być skompensowany. Hormon ACTH (adrenokortykotropowy) pobudza korę nadnerczy do produkcji kortyzolu i jest podawany dożylnie. Wyrzut kortyzolu po podaniu ACTH mierzy się po 30 i 60 minutach. Badanie można wykonać w warunkach ambulatoryjnych (ryc. 28).



Rycina 27: 17-letni pacjent z mutacją VHL. Stan po całkowitym usunięciu prawego nadnercza w wieku 12 lat. W wieku 17 lat endoskopowe usunięcie guza chromochłonnego lewego nadnercza (u dołu) z zaoszczędzeniem wystarczającej ilości tkanki nadnercza. Test ACTH wykazał prawidłowy wzrost kortyzolu po podaniu ACTH.



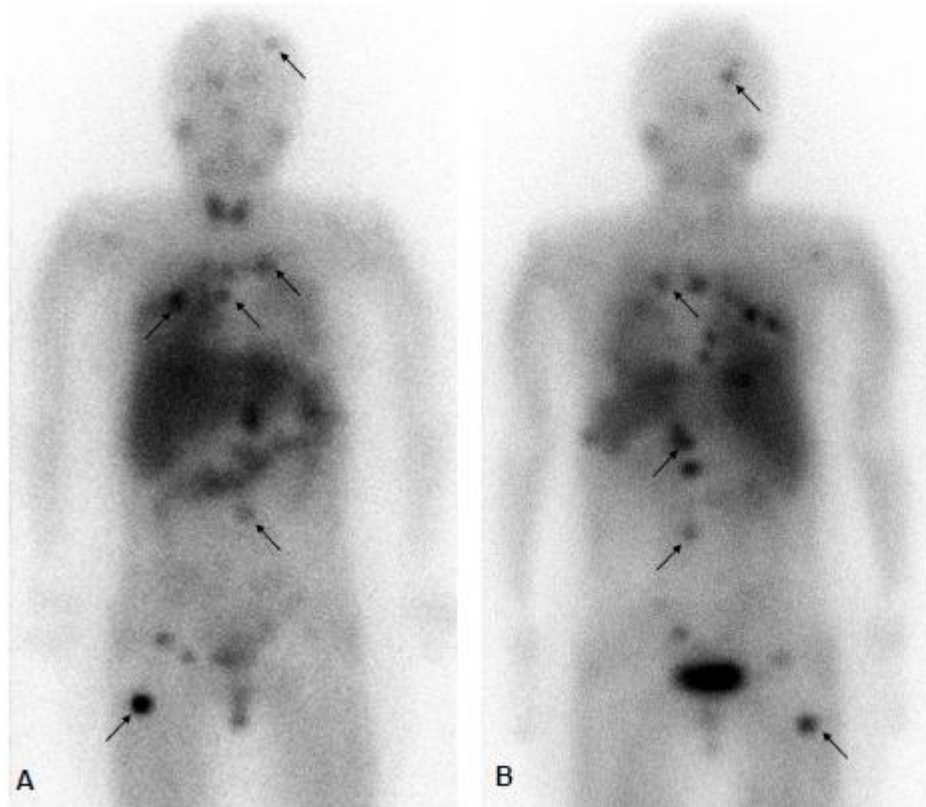
Rycina 28: Poziomy kortyzolu u czterech pacjentów po endoskopowym oszczędzającym usunięciu obustronnego guza chromochłonnego: pomiary przed i po podaniu ACTH. Oczekiwany jest wzrost kortyzolu powyżej 20 µg/dl. Wykazano znaczny wzrost po podaniu ACTH, co wskazuje, że zachowano wystarczającą ilość funkcjonalnej tkanki nadnerczy. Z: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2608- 2610 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

W przypadku obecności mutacji w jednym z genów predysponujących konieczna jest obserwacja przez całe życie.

13. ZŁOŚLIWY GUZ CHROMOCHŁONNY I ZŁOŚLIWE PARAGANGLIOMA GŁOWY I SZYI

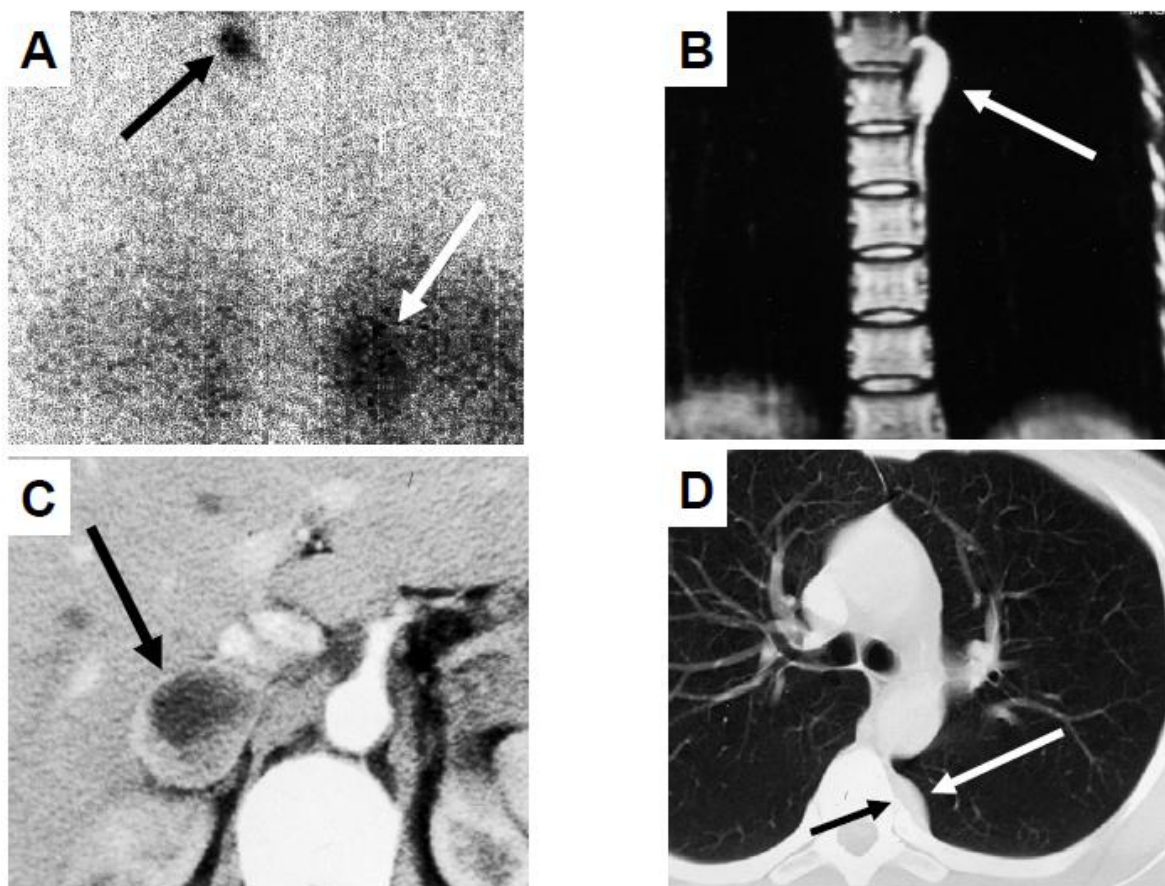
Rozpoznanie złośliwego guza chromochłonnego lub paraganglioma głowy i szyi ustala się po wykryciu przerzutów odległych i ich potwierdzeniu w badaniu histologicznym. Częstość występowania złośliwych guzów chromochłonnych szacuje się na 5-10% wszystkich przypadków, natomiast złośliwe postaci paraganglioma głowy i szyi występują rzadziej.

Przerzuty zazwyczaj rozpoznaje się za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) i zwykle są one związane z podwyższonym stężeniem katecholamin we krwi. Potwierdzeniem diagnozy mogą być wyniki badań czynnościowych (izotopowych), takich jak: [123I] scyntygrafia MIBG, [18F] DOPA, [18F] FDG, [68Ga] DOTATOC lub [68Ga] DOTATATE-PET/CT. Przerzuty najczęściej lokalizują się w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie lub kościach (ryc. 29).



Rycina 29: [^{123}I] Scyntygrafia MIBG 16-letniego pacjenta ze złośliwym guzem chromochłonnym. Strzałki wskazują na przerzuty do kości. A: Widok z przodu. B: widok z tyłu. Badanie jest podstawą do zastosowania terapii wysokimi dawkami [^{131}I] MIBG.¹³¹

Obecność mnogich guzów chromochłonnych poza nadnerczami, na przykład w jamie brzusznej, może prowadzić do trudności diagnostycznych, ponieważ łatwo pomylić je z przerzutami do węzłów chłonnych. Tego rodzaju przypadki czasami skutkują fałszywą diagnozą złośliwego guza chromochłonnego (ryc. 30).



Rycina 30. Fałszywa diagnoza złośliwego guza chromochłonnego. [^{123}I] Scyntygrafia MIBG. Widok z tyłu (A) pokazuje guz chromochłonny zlokalizowany w nadnerczu (biała strzałka). Ten sam guz przedstawiono na rycinie C w obrazie TK w projekcji z góry. Dodatkowo, uwidocznione wzmocnienie w linii pośrodkowej, wyżej w okolicy klatki piersiowej zostało zinterpretowane jako przerzut. To wzmocnienie uwidoczniono na obrazach B i C w badaniu MRI (czarna strzałka) w projekcji czołowej (B) oraz w projekcji z góry (D) i jest ono zgodne z rozpoznaniem pozanadnerczowego pheochromocytoma. U 33-letniej pacjentki stwierdzono mutację genu **SDHD**. Mutacje tego genu często występują u pacjentów z mnogimi guzami. Z Bausch B i wsp. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122-137 (2006)_ 2006 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1353.013 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo

Rozpoznanie złośliwego PPGL opiera się jedynie na obecności przerzutów odległych do płuc, węzłów chłonnych, wątroby lub kości. Metodą pierwszego wyboru i jedynym radykalnym sposobem leczenia jest próba chirurgicznego usunięcia przerzutów. Jeśli to możliwe, należy usunąć wszystkie przerzuty. Inne metody leczenia, takie jak terapia izotopowa czy chemioterapia, charakteryzują się ograniczoną skutecznością.

Leczenie izotopowe

Terapia radioizotopowa z użyciem [¹³¹I] MIBG (metajodobenzylguanidyny) polega na podawaniu jodu-131, który jest sprzężony z MIBG. Metoda ta znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentów, u których przerzuty nowotworu są widoczne w scyntygrafii z wykorzystaniem MIBG.

Standardowe dawki stosowane w terapii [¹³¹I] MIBG wynoszą od 3,7 do 11,2 GBq, a leczenie zazwyczaj wymaga przeprowadzenia kilku kursów, powtarzanych co około dwa miesiące. Zespół P.A. Fitzgeralda w San Francisco stosuje znacznie wyższą dawkę – 29,6 GBq.

Zastosowanie wysokich dawek wiąże się jednak z ryzykiem poważnych skutków ubocznych, takich jak neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofili) i małopłytkowość (spadek liczby płytek krwi), które mogą prowadzić do zwiększonej podatności na infekcje oraz zaburzeń krzepnięcia. Aby zminimalizować ryzyko powikłań hematologicznych, terapia wysokodawkowa MIBG powinna być poprzedzona pobraniem i zabezpieczeniem komórek macierzystych pacjenta, co umożliwia ich późniejsze przeszczepienie w razie potrzeby.

Inną opcją leczenia złośliwego guza chromochłonnego jest terapia z użyciem izotopów takich jak [^{177}Lu] DOTATATE, [^{90}Y] DOTATOC lub [^{90}Y] DOTATATE. Terapia ta jest wskazana w przypadku, gdy przerzuty są widoczne w badaniu PET/CT z zastosowaniem [^{68}Ga] DOTATOC lub [^{68}Ga] DOTATATE albo w scyntygrafii receptorów somatostatyny (Octreoscan).

W terapii [^{90}Y] DOTATOC lub [^{90}Y] DOTATATE zazwyczaj stosuje się dawkę 1,5 GBq/m² powierzchni ciała, natomiast w przypadku [^{177}Lu] DOTATATE stosowana jest stała dawka wynosząca 7,4 GBq. Standardowo leczenie obejmuje cztery kursy przeprowadzane w odstępach dwumiesięcznych.

Warto jednak podkreślić, że terapię z wykorzystaniem [^{90}Y] DOTATOC lub [^{90}Y] DOTATATE mogą prowadzić do uszkodzenia nerek, dlatego konieczne jest dokładne monitorowanie funkcji nerek podczas i po zakończeniu leczenia. Aby zminimalizować to ryzyko, często stosuje się ochronę nerek, na przykład poprzez infuzję aminokwasów.

Choć terapia radioizotopowa może być skuteczna w opóźnianiu progresji choroby, rzadko prowadzi do pełnej remisji. Dlatego kluczowe jest, aby była ona częścią kompleksowego planu leczenia, obejmującego regularne monitorowanie objawów klinicznych, badania obrazowe i funkcjonalne, a także ocenę ryzyka dalszego rozwoju przerzutów.

Terapia powinna być indywidualizowana z uwzględnieniem stanu pacjenta, lokalizacji przerzutów oraz potencjalnych skutków ubocznych. W przypadku pacjentów, u których leczenie radioizotopowe nie przynosi oczekiwanych rezultatów, alternatywą mogą być inne metody, takie jak chemioterapia lub leczenie ukierunkowane molekularnie. Niemniej jednak te opcje są stosowane znacznie rzadziej i zazwyczaj rezerwowane dla szczególnych przypadków.

Chemioterapia

Chemioterapia w leczeniu złośliwego guza chromochłonnego (pheochromocytoma) jest stosowana głównie w połączeniu z terapią izotopową lub w przypadku braku skuteczności leczenia izotopowego. Standardowym protokołem chemioterapii jest kombinacja cyklofosfamidu, winkrystyny i dakarbazyny (tzw. protokół Averbucha, CVD). Leczenie trwa dwa dni i jest powtarzane od 3 do 6 razy w odstępach miesięcznych, zależnie od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji leczenia. Skuteczność terapii ocenia się na podstawie obniżenia poziomu katecholamin w osoczu lub moczu oraz zmniejszenia rozmiaru guza. Całkowitą remisję osiąga około 20% pacjentów, a częściową remisję obserwuje się u 45% pacjentów.

Jeśli leczenie protokołem CVD zawiedzie, można zastosować alternatywne terapie, takie jak: Vindesin/DTIC, AraC, CTD z antracykliną, kombinacje vepesid, karboplatyna, winkrystyna, cyklofosfamid, adriamycyna lub temozolomid plus talidomid.

Nowe, eksperymentalne terapie obejmują leczenie inhibitorami HSP-90 i hTERT, lomustyną, kapecytabiną, talidomidem, lenalidomidem, sunitynibem, sorafenibem, temsirolimusem, bevacizumabem i ich kombinacjami.

W 2024r opublikowano w Lancet wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania o akronimie FIRSTMAPPP, które oceniało skuteczność sunitynibu w leczeniu przerzutowego pheochromocytoma. Na podstawie zebranych danych, gwarantujących najwyższy stopień wiarygodności, wykazano, że stosowanie sunitynibu w leczeniu złośliwego pheochromocytoma/paraganglioma wykazuje znaczną skuteczność

przeciwnowotworową w porównaniu do placebo, co czyni go obiecującą opcją terapeutyczną.

Jednocześnie badania nad nowymi lekami, zwłaszcza związanymi z terapią celowaną oraz immunoterapią, oferują kolejne perspektywy w leczeniu tych rzadkich nowotworów. Terapie te mogą oddziaływać na molekularne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój guza, jak również na procesy związane z odpornością nowotworową.

Ze względu na rzadkość występowania oraz złożoność pheochromocytoma i paraganglioma, każdy przypadek wymaga indywidualnego podejścia interdyscyplinarnego. Kluczowa jest współpraca zespołu specjalistów, w tym onkologów, endokrynologów, chirurgów oraz ekspertów w zakresie terapii molekularnych i genetyki. Taka skoordynowana opieka może zwiększyć szanse na skuteczne leczenie i poprawić jakość życia pacjentów.

(Przypisek tłumacza)

Zachowanie autologicznych komórek macierzystych pacjenta

Przed planowaną chemioterapią lub terapią wysokimi dawkami MIBG zaleca się wykonanie aferezy komórek macierzystych w celu ich zachowania. Wykorzystanie ich może być konieczne w przypadku, gdy po leczeniu dochodzi do spadku liczby komórek odpornościowych (apłazji szpiku). Jest to szczególnie ważne w przypadkach, gdy komórki nowotworowe naciekają szpik kostny, co utrudnia jego normalne funkcjonowanie. Pozyskiwanie komórek macierzystych od tych pacjentów bywa trudne i zazwyczaj poprzedzone jest stymulacją G-CSF (Neupogen lub Granocyte).

G-CSF podaje się codziennie w formie wstrzyknięć podskórnych przez kilka dni.

Mobilizacja komórek macierzystych z wykorzystaniem cyklofosfamidu stosowana jest obecnie jedynie w wyjątkowych przypadkach.

14. WYJĄTKOWE SYTUACJE

Guz chromochłonny w czasie ciąży

Występowanie guza chromochłonnego w czasie ciąży jest niezwykle rzadkie i stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia matki oraz płodu. W literaturze oraz w międzynarodowym rejestrze Freiburg International Registry opisano zaledwie pojedyncze przypadki pheochromocytoma w ciąży.

Jeśli guz chromochłonny nie zostanie odpowiednio zdiagnozowany i leczony, jego przebieg w czasie ciąży może prowadzić do poważnych komplikacji, w tym zagrożenia życia matki.

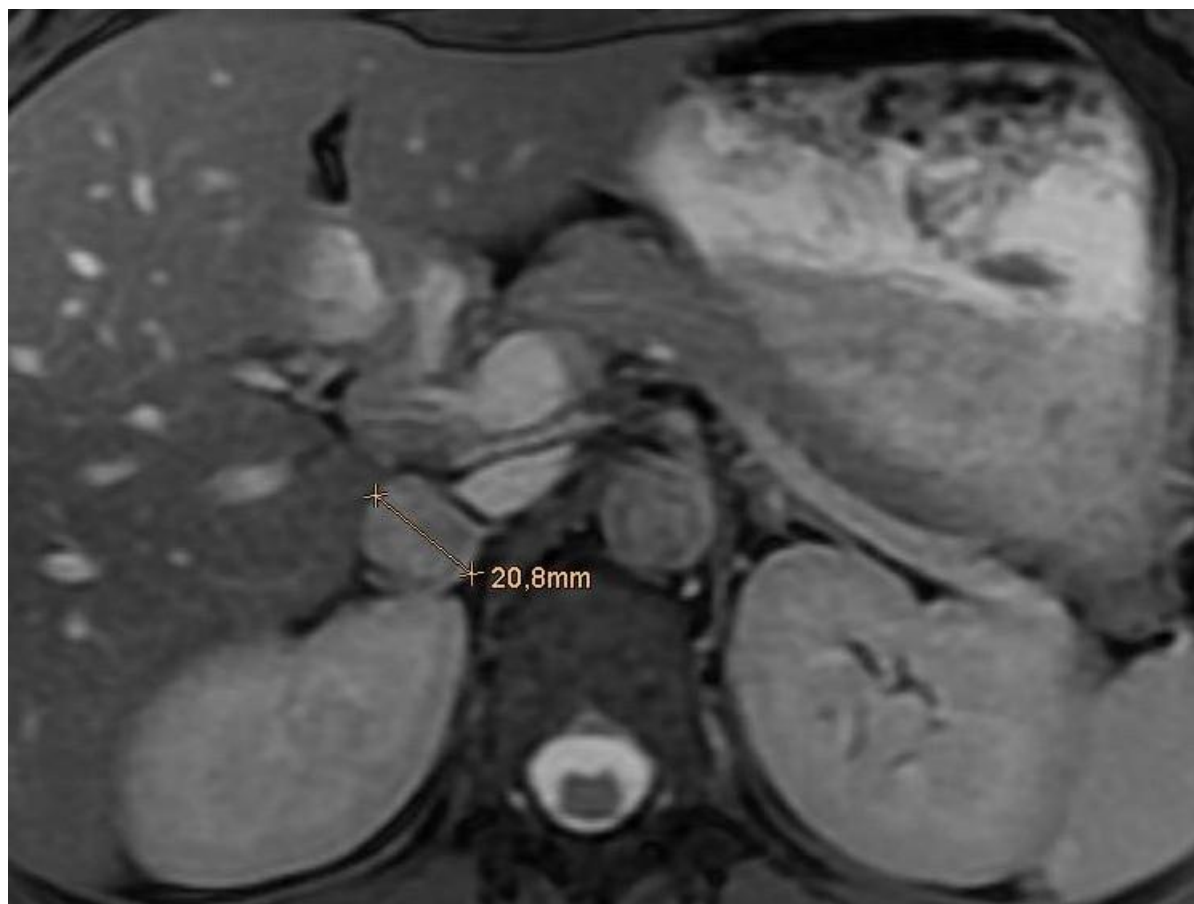
Nie ma wielu dobrze udokumentowanych danych literaturowych dotyczących przebiegu klinicznego guza chromochłonnego w czasie ciąży, co utrudnia opracowanie jednoznacznych wytycznych dotyczących postępowania.

Na rycinie 63 przedstawiono przypadek guza chromochłonnego o średnicy 2,5 x 2,0 cm, który przebiegał bezobjawowo aż do 38. tygodnia ciąży. Po 38 tygodniu u pacjentki wystąpiło ciężkie nadciśnienie tętnicze. Z tego powodu rozpoznano u niej stan przedrzucawkowy i natychmiast przeprowadzono cesarskie cięcie, podczas którego urodziło się zdrowe dziecko.

Interesującym i nietypowym objawem w tym przypadku było prawidłowe wydalenie białka z moczem, co odbiegało od klasycznych objawów stanu przedrzucawkowego.

Podejrzewając zwężenie tętnicy nerkowej lub inną przyczynę nadciśnienia, wykonano

badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, które ujawniło obecność guza w prawym nadnerczu. Badania laboratoryjne potwierdziły podwyższony poziom metanefryn, a wynik scyntygrafii MIBG był dodatni.



Rycina 31: Pacjentka z guzem chromochłonnym w czasie ciąży. Guz ma średnicę 2,0 x 2,5 cm. Dopiero w 38 tygodniu ciąży stwierdzono znacznie podwyższone ciśnienie krwi. We wcześniejszych tygodniach ciąży ciśnienie tętnicze było prawidłowe .

Szczególny opis przypadku występowania guza chromochłonnego w ciąży został opublikowany w 1979 roku. Dotyczył on 22-letniej pacjentki w ciąży, która przez sześć miesięcy skarżyła się na poważne dolegliwości. Objawy obejmowały silne bóle głowy i intensywne uderzenia gorąca, a ciśnienie krwi osiągało bardzo wysokie wartości, maksymalnie 280/120 mmHg. Ostatecznie zdiagnozowano u niej guz chromochłonny nadnercza.

Leczenie polegało na jednoczasowym usunięciu guza i przeprowadzeniu porodu metodą cesarskiego cięcia w dziewiątym miesiącu ciąży. Oba zabiegi odbyły się bez powikłań. Po latach u pacjentki zdiagnozowano chorobę von Hippa-Lindaua, która była przyczyną powstania guza chromochłonnego.

Wczesna i trafna interpretacja objawów oraz wyników badań diagnostycznych ma kluczowe znaczenie dla szybkiego rozpoznania guza chromochłonnego u kobiet w ciąży. Dzięki postępowi medycyny operacyjnej usunięcie guza może być przeprowadzone techniką endoskopową, co wiąże się z niskim ryzykiem zarówno dla matki, jak i dziecka. Optymalnym momentem na wykonanie zabiegu jest drugi trymestr ciąży, ponieważ w tym okresie ryzyko operacyjne dla płodu i ciężarnej jest najmniejsze.

Przedoperacyjne przygotowanie pacjentki, mające na celu zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym jest zasadniczo takie samo jak u kobiet niebędących w ciąży.

Pheochromocytoma u dzieci i młodzieży

Wystąpienie guza chromochłonnego u dzieci i młodzieży przede wszystkim nasuwa pytanie o przyczynę choroby. U pacjentów w młodym wieku guz chromochłonny często wiąże się z zespołami dziedzicznymi (zagadnienia szczegółowo omówione w rozdziałach 16–20).

W przypadku postaci genetycznych pheochromocytoma wiek wystąpienia choroby jest znacznie niższy niż u pacjentów z guzem chromochłonnym o charakterze sporadycznym. Analiza danych z Freiburg International Registry wykazała, że guzy chromochłonne u dzieci (w wieku 4–10 lat) mają podłoże genetyczne w 90% przypadków, natomiast u młodzieży (11–18 lat) odsetek ten wynosi 70%.

Najczęściej występującym zespołem dziedzicznym w tej grupie wiekowej jest choroba von Hippel-Lindau (VHL). Rozpoznanie choroby VHL oraz innych predyspozycji genetycznych jest zasadnicze dla ustalenia odpowiedniego planu leczenia i monitorowania pacjenta, a także dla objęcia opieką genetyczną pozostałych członków rodziny.

15. MOLEKULARNA DIAGNOSTYKA GENETYCZNA

Molekularna lub genetyczna diagnostyka molekularna ma na celu wykrywanie chorób dziedzicznych.

Identyfikacja dziedzicznej postaci pheochromocytoma lub paraganglioma głowy i szyi pozwala na wdrożenie odpowiednich działań prewencyjnych oraz monitorowanie pacjentów pod kątem rozwoju choroby. Określone mutacje w określonych genach mają charakterystyczny profil ryzyka, obejmujący wiek wystąpienia guzów, ich lokalizację, skłonność do występowania mnogich ognisk choroby oraz potencjalną złośliwość.

Dotyczy to zarówno guzów paraganglialnych, rozwijających się w obrębie autonomicznego układu nerwowego, jak i zmian nowotworowych występujących poza tym układem, np. w tarczycy, skórze, oku, ośrodkowym układzie nerwowym, nerkach czy trzustce.

Do „klasycznych” zespołów dziedzicznych, w których występują guzy chromochłonne i paraganglioma, należą:

- mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (MEN2),
- choroba von Hippel-Lindau (VHL),
- nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1),
- zespół pheochromocytoma/paraganglioma (PGL) typu 1 do 5.

Diagnostyka genetyczna umożliwia nie tylko lepsze zrozumienie patogenezy choroby, ale także precyzyjne planowanie leczenia oraz monitorowanie pacjentów i ich rodzin.

Choroby te zostały podsumowane w tabeli 3 wraz z ich charakterystyką. Bardziej szczegółowy opis znajduje się w rozdziałach 16-20.

Tabela 3. Zespoły dziedziczne guza chromochłonnego/paraganglioma

	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Średni wiek w momencie diagnozy	<30 lat	30 lat	42 lata	32 lata	41 lat	31 lat
Guz pojedynczy/mnogi	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Lokalizacja w nadnerczach; poza nadnerczami w tylnej części jamy brzusznej	Prawie wyłącznie w nadnerczach	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Bardzo rzadko	28% / 50%
Guz chromochłonny klatki piersiowej	Niezwykłe rzadki	Rzadki	Bardzo rzadko	18%	Bardzo rzadko	9%

Guzy głowy i szyi	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	79%	100 %	31%
Nowotwór złośliwy	4%	Rzadki	12%	Rzadki	Nigdy nie zaobserwowano	35%
Inne nowotwory	Rak rdzeniasty tarczycy, nadczynność przytarczyc	Naczyniak siatkówki, naczyniakomięsak ośrodkowego układu nerwowego, rak nerki, guzy komórek wysp trzustkowych	Nerwiakowłókniaki, Haimatoma, Guzy osłonek nerwowych	Brak	Brak	Rak nerki (rzadko)
Dziedziczenie	Autosomalne dominujące	autosomalne dominujące	autosomalne dominujące	Autosomalne dominujące*	autosomalne dominujące	autosomalne dominujące
Nazwa genów	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Chromosomalna lokalizacja genów	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Liczba eksonów	21	3	60	4	6	8

***dotyczy wyłącznie dzieci nosicieli płci męskiej, zaadaptowane z Bausch et al. N Engl J Med 2006**

Molekularna analiza genetyczna

Do analizy materiału genetycznego (DNA) wykorzystuje się próbkę krwi. W zależności od badanego genu jeden lub kilka małych fragmentów z regionu kodującego (eksony) jest wzmacnianych przy użyciu metody PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy) i następnie poddawanych dalszej analizie. Kolejnym etapem jest sekwencjonowanie tych fragmentów, które pozwala na dokładne odczytanie ich struktury genetycznej.

Ze względu na wysokie koszty sekwencjonowania stosuje się również inne techniki diagnostyczne, które pomagają wykryć obecność mutacji lub polimorfizmów w genie.

Jedną z takich metod jest DHPLC (denaturująca wysokosprawna chromatografia

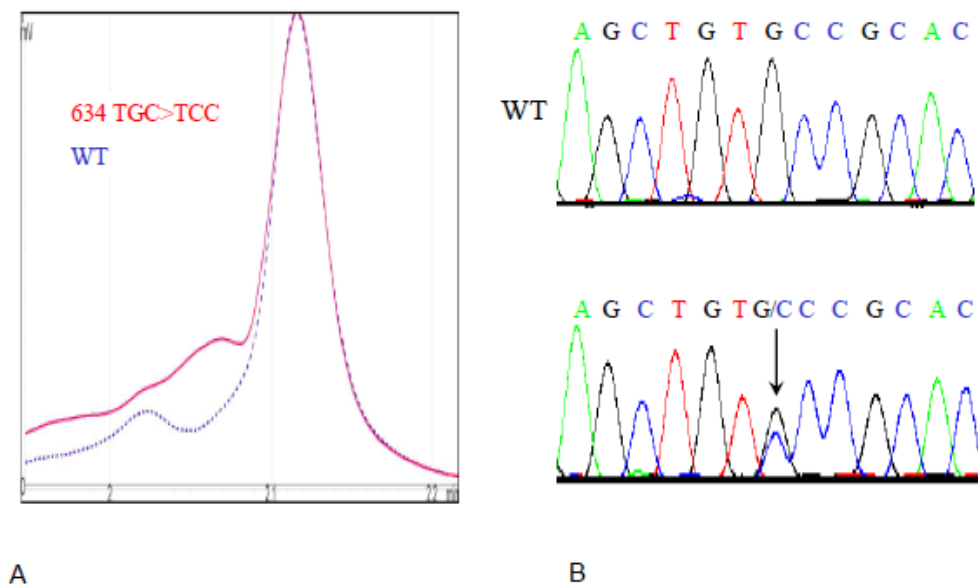
cieczowa). Metoda ta umożliwia uzyskanie chromatogramu z profilem odpowiadającym genowi typu dzikiego (normalny profil) lub profili aberracyjnych, wskazujących na potencjalne zmiany genetyczne (ilustracja 31).

W przypadku dużych delecji w genie, takich jak utrata jednego lub kilku eksonów, wykorzystuje się metodę MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification).

Technika ta umożliwia wykrywanie większych zmian strukturalnych w DNA, które mogą być przyczyną chorób genetycznych.

(Rysunek 32) lub QMPSPF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments).

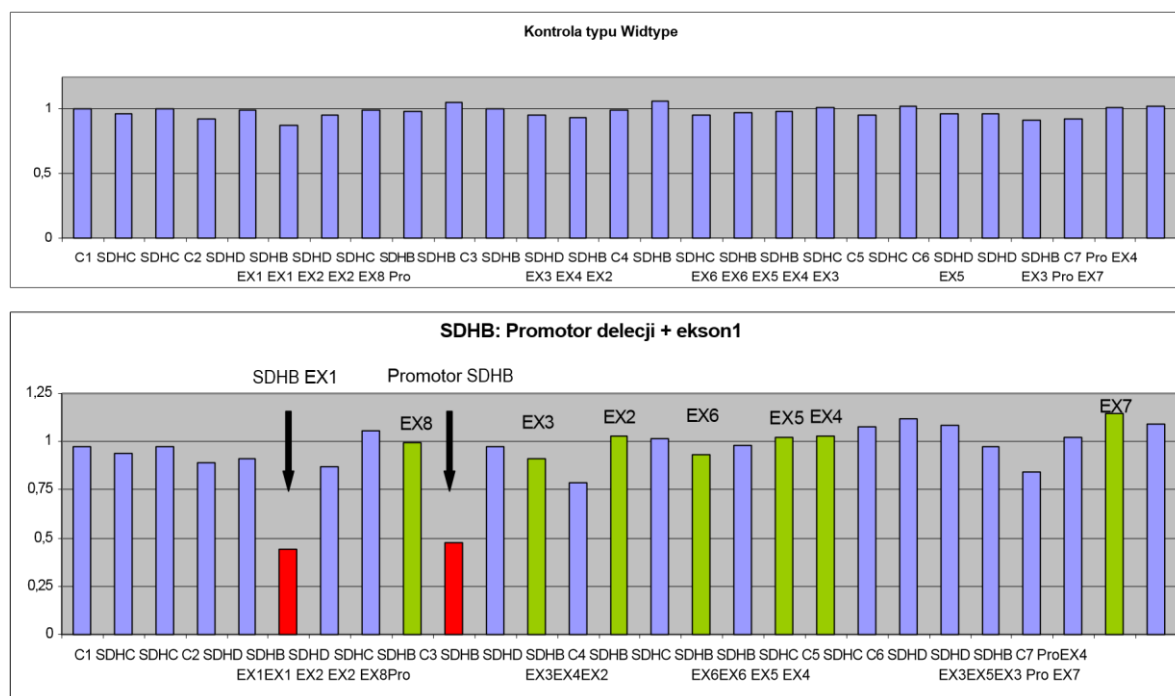
Wszystkie mutacje w omawianych tu genach zostały podsumowane w tabeli w rozdziale 23.



Rysunek 31: Chromatografia (tzw. metoda DHPLC) i sekwencjonowanie. A: DHPLC.

Widoczna jest wyraźna różnica między czerwoną krzywą a kropkowaną krzywą

normalną. B: Prawidłowy wynik sekwencjonowania (WT = typ dziki) u góry i u dołu podwójny, nieprawidłowy pik w kolorze niebieskim (C = cytozyna) i czarnym (G = guanina) (strzałka). Z Neumann et al. *N Engl J Med* 2007;357:1311-5, za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).



Rysunek 32: Potwierdzenie dużej delecji genu SDHB przy użyciu metody MLPA (amplifikacja sondy zależna od wielokrotnej ligacji). Góra: normalne wyniki. Dół: mutacja. Można podejrzewać, że brakuje jednego genu lub eksonu z dwóch genów w analizowanym regionie. Zmniejszenie wysokości słupka o połowę wskazuje na mutację. Ten wykres pokazuje mutacje dla eksonu 1 SDHB (SDHB Ex 1) i poprzedzającego go promotora (promotor SDHB) (czerwone słupki, strzałki). Pozostałe eksony genu SDHB są zielone i osiągają wysokość 1 (= 100%).

Struktura i analiza nowych genów predysponujących

Gen MAX

Gen MAX jest stosunkowo nowym genem zidentyfikowanym u pacjentów z dziedzicznymi guzami PPGL (pheochromocytoma/paraganglioma). Gen ten składa się z 5 eksonów. Do tej pory mutacje genu MAX zostały opisane u pacjentów, którzy w momencie rozpoznania mieli mniej niż 30 lat, i u których zdiagnozowano jedno- lub obustronne guzy chromochłonne nadnerczy. Dziedziczenie mutacji w tym genie jest autosomalne dominujące, ale aktywna choroba rozwija się tylko u tych pacjentów, którzy odziedziczyli zmutowany gen od ojca.

Gen NF1

Gen NF1 (neurofibrominy) jest jednym z większych genów, mającym ponad 350 kb długości, i składa się z 60 eksonów kodujących białko. W obrębie genu NF1 opisano wszystkie znane typy mutacji związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1), z czego przytłaczająca większość powoduje przedwczesną terminację syntezy białka. Mutacje w tym genie nie mają określonych „hot spots”, ale zaznaczają się preferencje w lokalizacji mutacji w okolicach sekwencji metylowanych oraz wysoko powtarzalnych.

Chociaż diagnostyka molekularna NF1 może dostarczyć ważnych informacji, nie jest ona stosowana rutynowo w diagnostyce tej choroby. Obecnie stosowane są określone kryteria kliniczne, które umożliwiają rozpoznanie NF1 bez konieczności przeprowadzania testów molekularnych.

Gen RET

Mutacje w genie RET (protoonkogen RET) są odpowiedzialne za rozwój kilku zespołów dziedzicznych, w tym zespołu MEN 2A, rodzinnego raka rdzeniastego tarczycy (FMTC)

oraz zespołu MEN 2B. Charakterystycznymi objawami tych zespołów są obecność raka rdzeniastego tarczycy oraz guzów chromochłonnych. Protoonkogen RET składa się z 21 eksonów, jednak mutacje występują tylko w kilku z nich, a w przeważającej większości mają charakter mutacji punktowych.

Pełną listę mutacji RET, które prowadzą do rozwoju wymienionych zespołów, można znaleźć na stronie: ARUP MEN2 Database.

Mutacje w genie RET a występowanie zespołu MEN 2 oraz guza chromochłonnego

Mutacje w genie RET, który jest protoonkogenem, występują w różnych eksonach z różną częstością. Najczęściej mutacje występują w kodonie 634 w eksonie 11, gdzie zmiany genetyczne stwierdza się u około 75% pacjentów z zespołem MEN 2. Rzadziej mutacje pojawiają się w kodonach 609, 611, 618 i 620 w eksonie 10. Z kolei w zespole MEN 2B, który cechuje się agresywniejszym przebiegiem choroby, dominują mutacje w kodonie 918 w eksonie 16.

Guz chromochłonny występuje u około 50% pacjentów z MEN 2, ale tylko u tych, u których wykryto mutacje w eksonach 10, 11 i 16. W naszej kohorcie, obejmującej niemal 2000 pacjentów z guzami chromochłonnymi oraz paraganglioma głowy i szyi, jedynie w jednym przypadku stwierdzono guz chromochłonny u osoby z mutacją genu *RET* w eksonie 13.

W zespole MEN 2 nie stwierdza się delecji dużych fragmentów genu *RET* (obejmujących jeden lub więcej eksonów), dlatego badania molekularne w tym kierunku nie są konieczne w diagnostyce tego schorzenia.

Diagnostyka molekularna i badania w kierunku raka rdzeniastego tarczycy

W przypadku rozpoznania raka rdzeniastego tarczycy należy przeprowadzić pełne badanie molekularne w kierunku mutacji germinalnych w genie RET, nawet jeśli pacjent nie ma innych objawów zespołu MEN 2, a wywiad rodzinny jest negatywny. Jest to istotne, ponieważ rak rdzeniasty tarczycy jest ściśle związany z mutacjami RET i może występować nawet w przypadku braku innych klinicznych objawów zespołu MEN 2.

Rak rdzeniasty tarczycy to nowotwór neuroendokrynnny wywodzący się z komórek C, które są głównym źródłem kalcytoniny w organizmie. Hormon ten reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową, a jednocześnie stanowi czuły marker nowotworowy wykorzystywany w diagnostyce tego raka. Oznaczenie poziomu kalcytoniny odgrywa bardzo ważną rolę zarówno w rozpoznaniu choroby, jak i ocenie jej przebiegu oraz rokowania.

GEN SDHA

Gen SDHA jest stosunkowo nowo zidentyfikowanym genem predysponującym do dziedzicznych guzów paraganglialnych. Należy on do grupy genów kodujących podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej, enzymu biorącego udział w cyklu Krebsa, który jest kluczowy dla produkcji energii w komórkach. Gen SDHA składa się z 15 eksonów i koduje podjednostkę A dehydrogenazy bursztynianowej.

Mutacje tego genu zostały zidentyfikowane u pacjentów w wieku poniżej 30 lat, u których rozpoznano guzy chromochłonne lub paraganglioma. Zwykle są to przypadki z wieloma guzami, guzami pozanadnerczowymi lub innymi nowotworami złośliwymi. Wskazuje to na związek między mutacjami w genie SDHA a zwiększonym ryzykiem rozwoju

nowotworów, co czyni ten gen istotnym elementem diagnostycznym w przypadku rodzinnej skłonności do guzów chromochłonnych i paraganglioma.

GEN SDHB

Gen SDHB koduje podjednostkę B dehydrogenazy bursztynianowej, enzymu biorącego udział w cyklu Krebsa, który jest kluczowy dla procesów energetycznych w komórce.

Mutacje w tym genie mogą prowadzić do rozwoju zespołu **PGL4** (paraganglioma typu 4), który charakteryzuje się obecnością guzów chromochłonnych, zarówno nadnerczowych, jak i pozanadnerczowych (np. w jamie brzusznej, miednicy czy klatce piersiowej), a także guzów głowy i szyi.

Chociaż zespół PGL4 związany z mutacjami genu SDHB jest głównie kojarzony z guzami paraganglialnymi, rzadko mogą pojawić się również nowotwory w innych narządach. Jednym z przykładów jest rak nerki, który może wystąpić u niektórych pacjentów z tym zespołem, ale jest to znacznie rzadsze niż w chorobie von Hippel-Lindau (VHL).

Mutacje w genie *SDHB* występują we wszystkich jego ośmiu eksonach. Zidentyfikowane mutacje prowadzą do dysfunkcji białka *SDHB* sprzyjając rozwojowi guzów chromochłonnych i innych nowotworów. Lista mutacji *SDHB* jest dostępna pod adresem: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB.

GEN SDHC

Gen SDHC koduje podjednostkę C dehydrogenazy bursztynianowej. Mutacje w tym genie są odpowiedzialne za zespół paraganglioma/pheochromocytoma 3 (PGL3) (opisanym w rozdziale 19). W przebiegu tego zespołu najczęściej stwierdza się

obecność przyzwojaków w obrębie głowy i szyi, guz chromochłonny zwykle lokalizuje się w nadnerczach lub rzadko – pozanadnerczowo w jamie brzusznej lub klatce piersiowej.

Gen SDHC składa się z 6 eksonów i koduje białko o długości 169 aminokwasów. Mutacje mogą występować w różnych kodonach tego genu. Szczegółową listę mutacji można znaleźć na stronie: SDHC Mutations. Wybrane mutacje zidentyfikowane w naszym laboratorium we Freiburgu zostały przedstawione w rozdziale 23.

GEN SDHD

Gen SDHD koduje podjednostkę D dehydrogenazy bursztynianowej i jest analizowany w celu identyfikacji pacjentów z zespołem PGL typu 1 (opisanym w rozdziale 19). U pacjentów z mutacjami w genie SDHD może rozwinąć się guz chromochłonny nadnerczy, pozanadnerczowy guz chromochłonny w jamie brzusznej, miednicy lub klatce piersiowej, a także paraganglioma w obrębie głowy i szyi. W zespole PGL1 zazwyczaj występują mnogie guzy.

Gen SDHD składa się z 4 eksonów i koduje białko (SDHD) o długości 160 aminokwasów. Mutacje mogą występować w różnych częściach genu. Lista wszystkich opisanych mutacji jest dostępna na stronie:
http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD.
Wybrane mutacje genu SDHD, które zostały zidentyfikowane w naszym laboratorium we Freiburgu, wymieniono w rozdziale 23.

GEN SDHAF2 (SDH5)

Mutacje w genie SDHAF2 są odpowiedzialne za zespół PGL typu 2 (opisany w rozdziale 19). Zostały one niedawno zidentyfikowane u pacjentów z paraganglioma głowy i szyi.

Na całym świecie opisano dotąd tylko dwie rodziny z mutacjami w tym genie. Badania w kierunku mutacji SDHAF2 powinny być zatem przeprowadzane jedynie u pacjentów z paraganglioma głowy i szyi, którzy mają rodzinne występowanie tych guzów i nie stwierdza się mutacji w innych genach SDHx (np. SDHD, SDHB, SDHC). Choroba rozwija się wyłącznie u tych pacjentów, którzy odziedziczyli mutację po ojcu.

Gen SDHAF2 składa się z 4 eksonów i koduje białko o długości 167 aminokwasów. Pomimo badania dużej grupy pacjentów z guzami kłębczaka, dotychczas opisano jedynie jedną mutację w tym genie.

GEN TMEM127

Gen TMEM127 to stosunkowo nowy gen zidentyfikowany u pacjentów z dziedzicznymi guzami paraganglialnymi. Składa się z 3 eksonów, a mutacje mogą występować w jednym z 239 kodonów. Do tej pory mutacje w genie TMEM127 zostały wykryte u pacjentów w wieku poniżej 42 roku życia w momencie rozpoznania, z mnogimi guzami, zwykle pozanadnerczowymi. Mutacje tego genu mogą również współwystępować z nowotworami złośliwymi w innych narządach.

GEN VHL

Mutacje w genie VHL są odpowiedzialne za rozwój choroby von Hippel-Lindaua, której objawy omówiono w rozdziale 17. Pacjenci z guzem chromochłonnym, u których dodatkowo występuje naczyniaki krwionośny zarodkowy, naczyniaki siatkówki lub naczyniaki w obrębie układu nerwowego, a także osoby z rodzinnym występowaniem tych schorzeń, powinni zostać objęci badaniami przesiewowymi w kierunku mutacji w genie VHL.

Naczyniaki siatkówki mogą prowadzić do zaburzeń widzenia, najczęściej dotyczących jednego oka, rzadziej obu. Z tego względu wszyscy pacjenci z guzem chromochłonnym powinni być pytani o problemy ze wzrokiem.

W chorobie von Hippel-Lindaua guzy układu nerwowego najczęściej rozwijają się w mózdzku, szpiku kręgowym i rdzeniu kręgowym. U tych pacjentów może także wystąpić rak nerki. Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku tych nowotworów stanowi istotną wskazówkę diagnostyczną, a guz chromochłonny często bywa pierwszym objawem choroby.

Gen VHL składa się z trzech eksonów i koduje białko (pVHL) o długości 213 aminokwasów. Patogenne mutacje w tym genie występują w zakresie aminokwasów od 54 do 213 (czyli w kodonach 54–213).

Na przestrzeni lat zmienił się sposób oznaczania sekwencji nukleotydów. W przeszłości mutacja VHL 505 T > C, znana jako „mutacja Schwarzwald”, była zapisywana zgodnie z numeracją nukleotydów w pełnej sekwencji genu. Z czasem wprowadzono nowy system oznaczeń, który uwzględnia zmiany w kodowaniu białka, a nie tylko w sekwencji nukleotydów.

Obecnie mutacja 505 T>C jest zapisywana jako 292 T>C, co wynika ze zmiany sposobu numeracji pozycji w obrębie sekwencji genu. W nowym systemie oznacza się ją jako p.Y98H, co wskazuje, że na pozycji 98 w białku dochodzi do substytucji tyrozyny (Y) na histydynę (H).

W skrócie:

- Stary zapis: mutacja 505 T>C.

- Nowy zapis: mutacja 292 T>C, p.Y98H (zmiana w białku: tyrozyna na histydynę w pozycji 98).

Pełną listę opisanych mutacji można znaleźć na stronie: www.umd.be/VHL/.

Kiedy pacjenci powinni być badani genetycznie? Który gen powinien być analizowany?

Odpowiedzi na te pytania opierają się na wynikach badań przeprowadzonych w ramach naszego projektu badawczego, który jest częścią międzynarodowego rejestru guzów chromochłonnych i paraganglioma (Freiburg, Niemcy) i jest sponsorowany przez Niemiecką Pomoc Onkologiczną (Deutsche Krebshilfe).

W przypadku pacjentów z guzem chromochłonnym ryzyko wystąpienia dziedzicznej formy choroby wynosi od 20% do 30%, podczas gdy w przypadku pacjentów z paraganglioma głowy i szyi wynosi ono około 27%.

Dane te pochodzą z badań sprzed wielu lat. Obecnie uważa się, że dziedziczne podłoże tej choroby dotyczy ponad 40% pacjentów.

Postęp w technologii sekwencjonowania nowej generacji (next-generation sequencing, NGS) zapoczątkował rewolucję w dziedzinie onkogenetyki. Badania NGS umożliwiają przejście od analizy małych fragmentów genów, które były dotychczas badane tradycyjnymi metodami (np. sekwencjonowanie metodą Sanger), do pełnego sekwencjonowania wielu genów lub nawet całego genomu w jednym eksperymencie. Chociaż wciąż brakuje jednoznacznych wytycznych opracowanych przez międzynarodowe towarzystwa naukowe, technologia NGS znalazła szerokie zastosowanie w onkologii, zwłaszcza w diagnostyce wrodzonych predyspozycji do

zachorowań na nowotwory (profilaktyka) oraz w wykrywaniu mutacji somatycznych w tkankach nowotworowych (planowanie spersonalizowanego leczenia).

Z uwagi na fakt, że guz chromochłonny oraz paraganglioma są jednymi z najczęstszych chorób genetycznie uwarunkowanych, a obecnie zidentyfikowano już ponad 20 genów predysponujących do tych nowotworów, zastosowanie metody NGS umożliwia szybkie przeprowadzenie diagnostyki genetycznej, bez konieczności badania pojedynczych genów. Niemniej jednak, metoda ta ma pewne ograniczenia. Chociaż doskonale radzi sobie z detekcją mutacji punktowych, jej czułość jest znacznie ograniczona w przypadku dużych delecji lub insercji.

Ze względu na wysokie względne ryzyko dziedzicznej formy choroby, wykonanie badań genetycznych u wszystkich pacjentów z guzem chromochłonnym lub paraganglioma jest absolutnie zalecane i stanowi obecnie standardową praktykę.
(Przypisek tłumacza)

Guz chromochłonny - ważne szczegóły z wywiadu lekarskiego

Przed przeprowadzeniem analizy genetycznej należy zebrać szczegółowe informacje, które pozwolą zidentyfikować potencjalne geny do badania. W przypadku pacjentów z guzem chromochłonnym spowodowanym mutacją germinálną wiek pacjenta jest zazwyczaj znacznie młodszy w porównaniu do pacjentów ze sporadycznym, niedziedzicznym guzem chromochłonnym. Choć nie ma wyraźnej granicy wiekowej, wiek poniżej 45. roku życia może sugerować dziedziczną postać choroby.

Należy również uwzględnić współwystępowanie innych chorób.

Po operacji raka rdzeniastego tarczycy diagnostykę genetyczną należy rozpocząć od analizy genu RET. Z kolei w przypadku wystąpienia naczyniaka oka lub ośrodkowego układu nerwowego priorytetem powinna być analiza mutacji w genie VHL.

U pacjentów z rakiem nerki pierwszym badanym genem powinien być VHL, a w dalszej kolejności SDHB. W przypadku guza chromochłonnego i paraganglioma głowy oraz szyi badanie genów SDHD i SDHB powinno być przeprowadzone w pierwszej kolejności.

Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem nerwiakowłókniakowatości typu 1 (na podstawie typowych objawów) nie wymagają analizy genetycznej, ponieważ rozpoznanie może być postawione na podstawie charakterystycznych objawów.

Ważnym krokiem jest również przeprowadzenie wywiadu rodzinnego lub analiza rodowodu. Szczególną uwagę należy zwrócić na choroby wymienione powyżej, ponieważ taka analiza może wskazać geny z wysokim prawdopodobieństwem mutacji.

Ryciny 33–38 przedstawiają rozkład najczęściej występujących mutacji u pacjentów poniżej 45. roku życia, z pozytywnym wywiadem rodzinnym, mnogimi guzami chromochłonnymi, guzem chromochłonnym pozananadnerczowym, guzem chromochłonnym w klatce piersiowej oraz u pacjentów ze złośliwym guzem chromochłonnym. Literatura naukowa przedstawia różne algorytmy testów genetycznych pierwszego wyboru, które mogą się różnić w zależności od autora.

Paraganglioma głowy i szyi – kluczowe informacje uzyskiwane z wywiadu z pacjentem

U pacjentów z guzami głowy i szyi, w pierwszej kolejności podejrzewamy mutacje w genach SDHB, SDHC oraz SDHD. Paraganglioma w tej lokalizacji rzadko występuje w przebiegu zespołów MEN2, choroby von Hippel-Lindau (VHL) czy nerwiakowłókniakowatości typu 1 (NF1). Choć guzy te mogą pojawić się w ramach tych

chorób, zazwyczaj ujawniają się dopiero po wystąpieniu zmian najbardziej charakterystycznych dla danego zespołu. W związku z tym, analiza genów RET, VHL i NF1 nie jest standardowo konieczna u pacjentów z paraganglioma głowy i szyi, chyba że obecne są dodatkowe objawy sugerujące jedną z tych chorób.

Pomocne wskazówki przy wyborze genów do analizy obejmują:

- Młody wiek < 40 lat w chwili rozpoznania.
- Obecność mnogich guzów głowy i szyi.
- Współistnienie guza chromochłonnego.
- Złośliwe paraganglioma.
- Wywiad rodzinny dotyczący guzów chromochłonnych lub guzów głowy i szyi.

Te czynniki mogą wskazywać na konieczność analizy mutacji w określonych genach:

- **Mutacje w genie SDHB** są częste przy pojedynczych guzach nadnerczowych, większe jest ryzyko złośliwego guza chromochłonnego
- **Mutacje w genie SDHC** zwykle występują w przypadku pojedynczych, łagodnych guzów głowy i szyi.
- **Mutacje w genie SDHD** są najczęściej związane z łagodnymi, mnogimi guzami chromochłonnymi nadnerczy, pozanadnerczowymi oraz guzami głowy i szyi.

Podsumowanie:

Pacjenci z pojedynczym, łagodnym guzem chromochłonnym zlokalizowanym w obrębie nadnerczy

1. **Wszystkie geny:** Mutacje germinalne są mało prawdopodobne u pacjentów powyżej 30. roku życia w momencie rozpoznania guza chromochłonnego, chyba że istnieją dodatkowe wskazówki, takie jak wywiad rodzinny, lokalizacja guza, liczba guzów lub ich złośliwość.
2. **Gen MAX:** Z dostępnych publikacji wynika, że mutacje w tym genie występują głównie w przypadkach guzów nadnerczy.
3. **Gen NF1:** Wszyscy pacjenci z guzem chromochłonnym mają skórne i oczne objawy nerwiakowłókniakowości typu 1 (NF1), dlatego analiza tego genu nie jest konieczna.
4. **Gen RET:** U pacjentów z mutacjami w tym genie występuje rak rdzeniasty tarczycy, który wiąże się z podwyższonym poziomem kalcytoniny we krwi. Analiza genu RET jest uzasadniona wtedy, gdy poziom kalcytoniny jest podwyższony lub zdiagnozowano rak rdzeniasty tarczycy. Mutacje wykryto w eksonach 10, 11, 13 i 16.
5. **Gen SDHA:** Opublikowane dotychczas dane są nieliczne, a publikacje przedstawiające obraz choroby są w toku.

Obecnie wiadomo, że patogenne warianty germinalne genu SDHA (PGV) są wykrywane u nawet 10% pacjentów z paraganglioma i guzami chromochłonnymi oraz u około 30% pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST) typu dzikiego, rzadko w przypadku gruczolaków przysadki i w raku nerki. U większości nosicieli PGV SDHA nowotwór występuje pozornie sporadycznie, jednak w wielu

przypadkach wariant został odziedziczony od rodzica, który sam nigdy nie rozwinął objawów choroby.

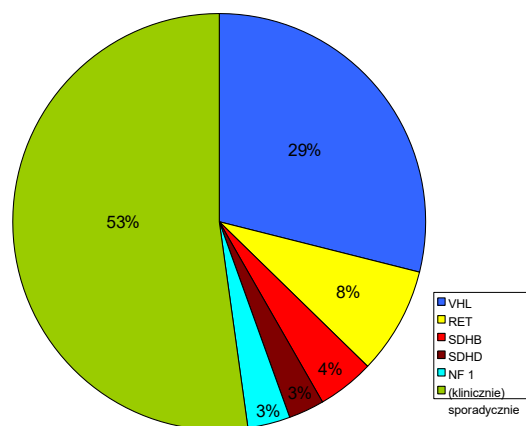
*Dostępne badania sugerują, że ryzyko rozwoju nowotworów związanych z **SDHA** (tzw. penetracja) jest niskie, zwłaszcza gdy wariant genetyczny zostaje wykryty przypadkowo, poza kontekstem rodzinnego występowania choroby. (Przypisek tłumacza)*

6. **Gen SDHB:** Wywiad rodzinny w kierunku guza chromochłonnego lub paraganglioma głowy i szyi często jest negatywny. Mnogie guzy głowy i szyi lub mnogie guzy chromochłonne u chorych z mutacjami genu SDHB występują rzadko. Analiza genetyczna genu SDHB jest zawsze uzasadniona, szczególnie w przypadku młodszych pacjentów, mnogich guzów lub rodzinnych przypadków.
7. **Gen SDHC:** Guzy chromochłonne w obrębie nadnerczy są bardzo rzadkie. W związku z tym analiza genu SDHC nie jest konieczna w przypadku pojedynczych guzów nadnerczowych.
8. **Gen SDHD:** U około 50% pacjentów stwierdza się guz chromochłonny, u 50% choroba występuje rodzinne, częste jest występowanie mnogich paraganglioma głowy i szyi. Analiza genetyczna tego genu jest szczególnie uzasadniona w przypadkach rodzinnego występowania choroby, zwłaszcza gdy dotyczy krewnych pierwszego stopnia ze strony ojca.
9. **Gen SDHAF2:** Guzy nadnerczowe w przebiegu mutacji w tym genie nie zostały dotąd opisane.
10. **Gen VHL:** U około jednej trzeciej pacjentów występują naczyniaki siatkówki lub układu nerwowego. Dodatkowo, jedna trzecia pacjentów ma wywiad rodzinny wskazujący na chorobę VHL. W takich przypadkach analiza genu VHL jest uzasadniona.

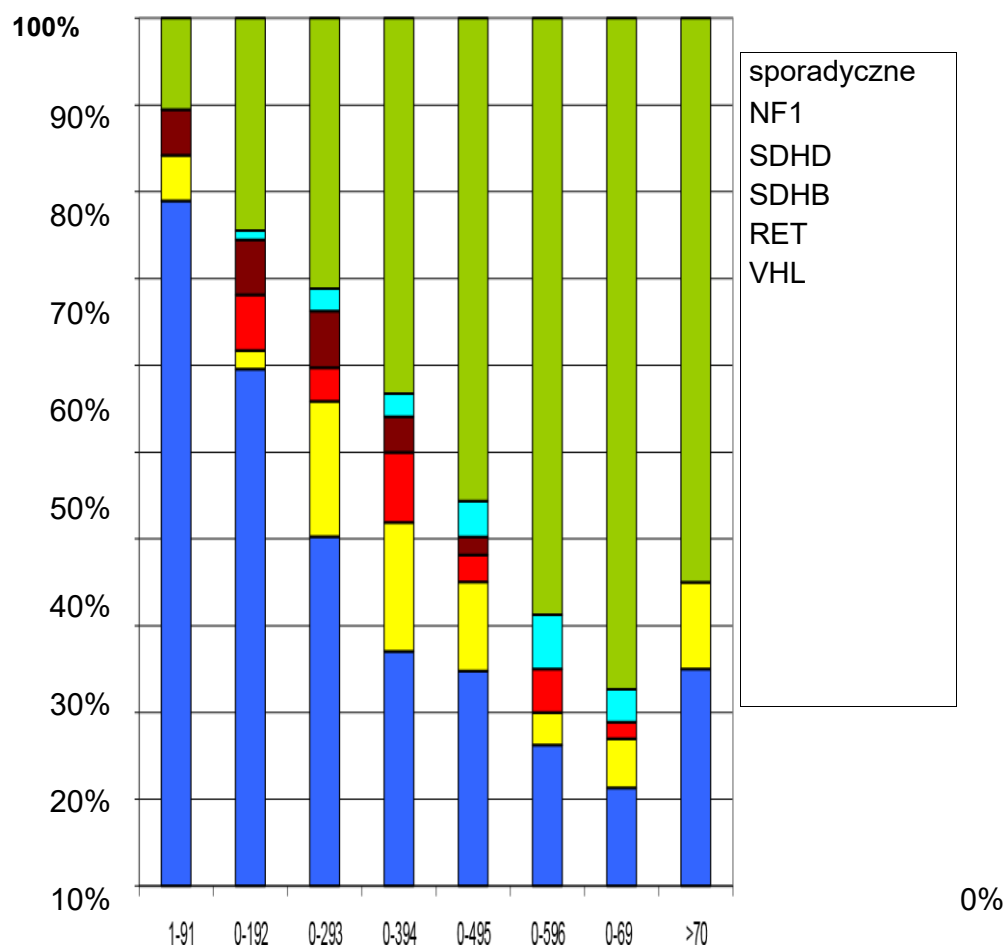
11. **Gen TMEM127:** Jak dotąd istnieje tylko jedno doniesienie na temat klinicznych objawów związanych z mutacjami w tym genie. Analiza genetyczna może być przydatna w przypadkach nietypowych lub w kontekście rodzinnego występowania guzów nadnerczowych.

Mutacje w genie TMEM127 predysponują do rozwoju guzów chromochłonnych nadnerczy. Mogą one występować obustronnie w nadnerczach w 15-66% przypadków i zazwyczaj pojawiają się po 35. roku życia. Pozytywny wywiad rodzinny choroby stwierdza się u 15-30% pacjentów. Ryzyko rozwoju guza w przypadku mutacji genu TMEM127 wynosi około 32% przed 65 rokiem życia.
(Przypisek tłumacza)

Wyniki analizy genetycznej dla jednostronnych, łagodnych guzów nadnerczy zostały podsumowane na rycinach 43 i 44. U pacjentów powyżej 40. roku życia mutacje genetyczne są rzadziej spotykane.

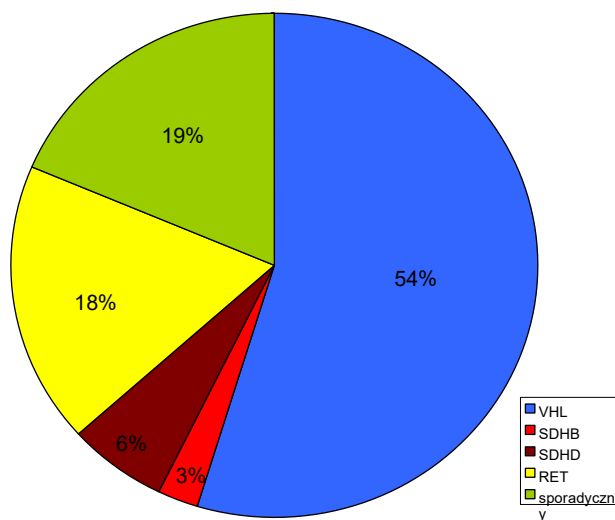


Rysunek 33: Rozkład mutacji u 698 pacjentów z guzem chromochłonnym.

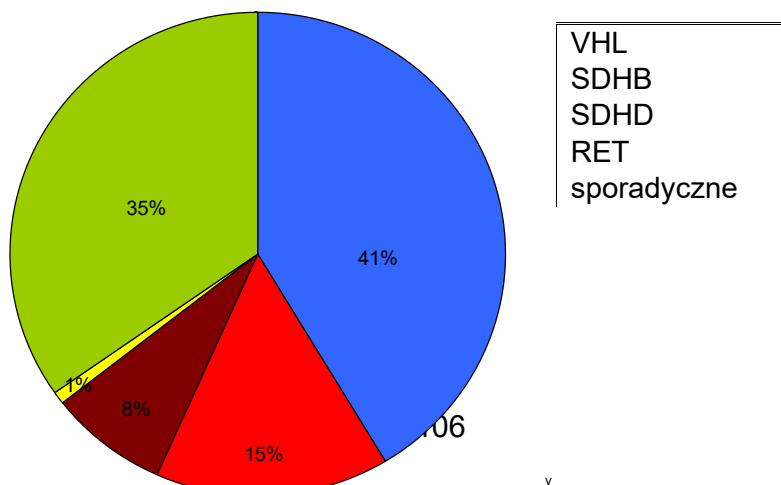


Wiek(w latach)

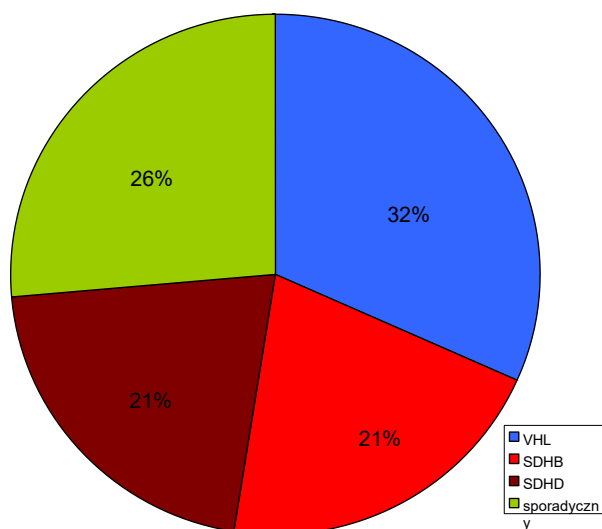
Rysunek 34: Rozkład mutacji u 698 pacjentów z guzem chromochłonnym. Na osi poziomej przedstawiono przedziały wiekowe w dekadach, np. 1-9 lat, 10-19 lat itp. , oś pionowa przedstawia procentowy rozkład mutacji (do 100%). Kolorowe słupki pokazują, u ilu procent pacjentów wystąpiły guzy sporadyczne i dziedziczne .



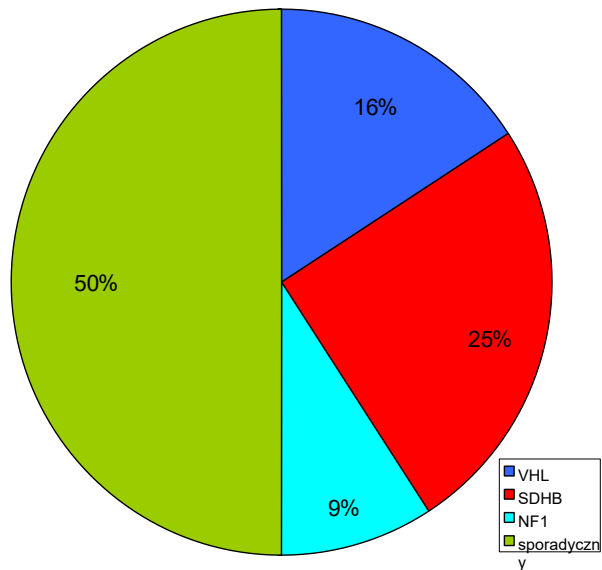
Rysunek 35: Rozkład mutacji u pacjentów z mnogimi guzami chromochłonnymi



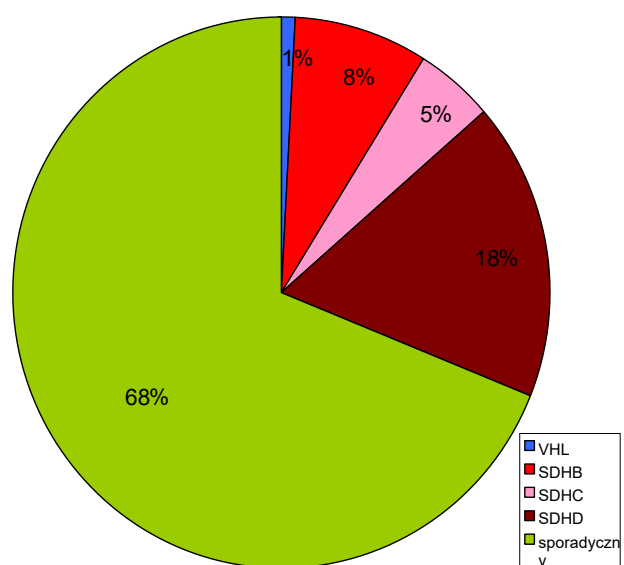
Rysunek 36: Rozkład mutacji u pacjentów z pozanadnerczowym guzem chromochłonnym jamy brzusznej.



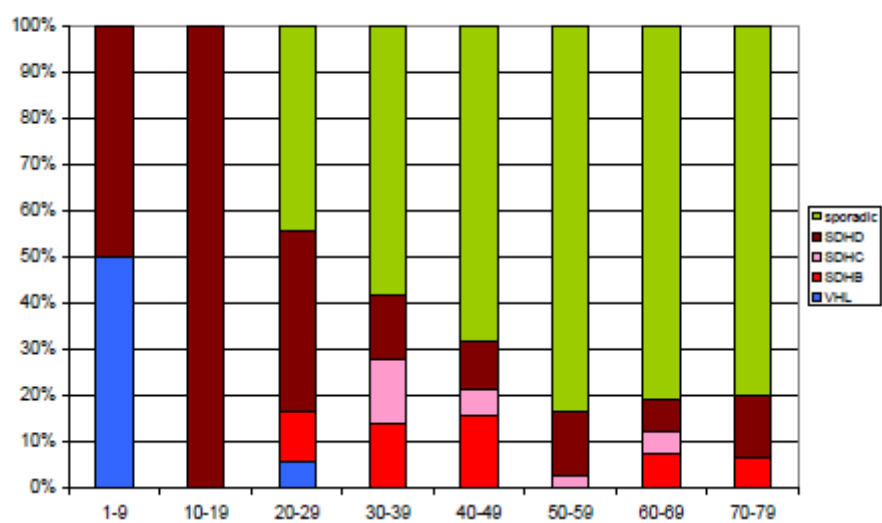
Rysunek 37: Rozkład mutacji u pacjentów z guzem chromochłonnym klatki piersiowej.



Rysunek 38: Rozkład mutacji u pacjentów ze złośliwym guzem chromochłonnym.

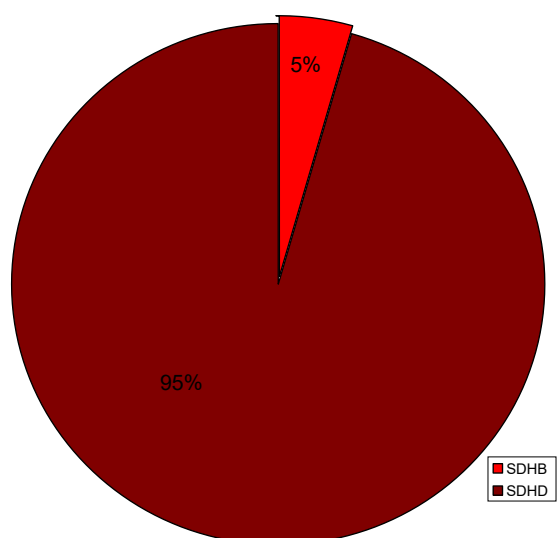


Rysunek 39: Rozkład mutacji u 259 pacjentów z guzami głowy i szyi

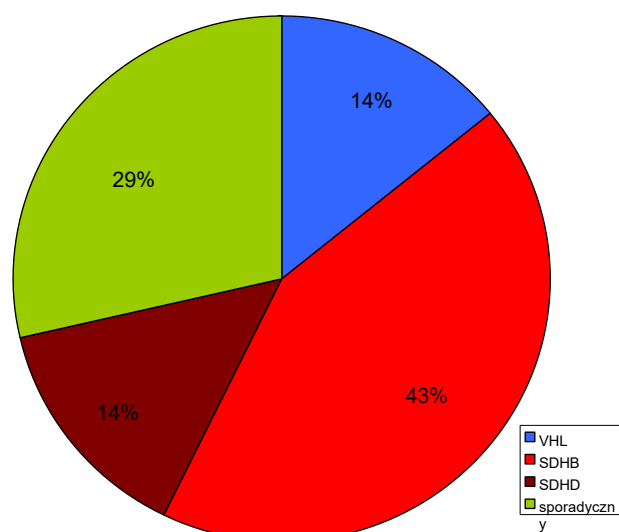


Wiek(w latach)

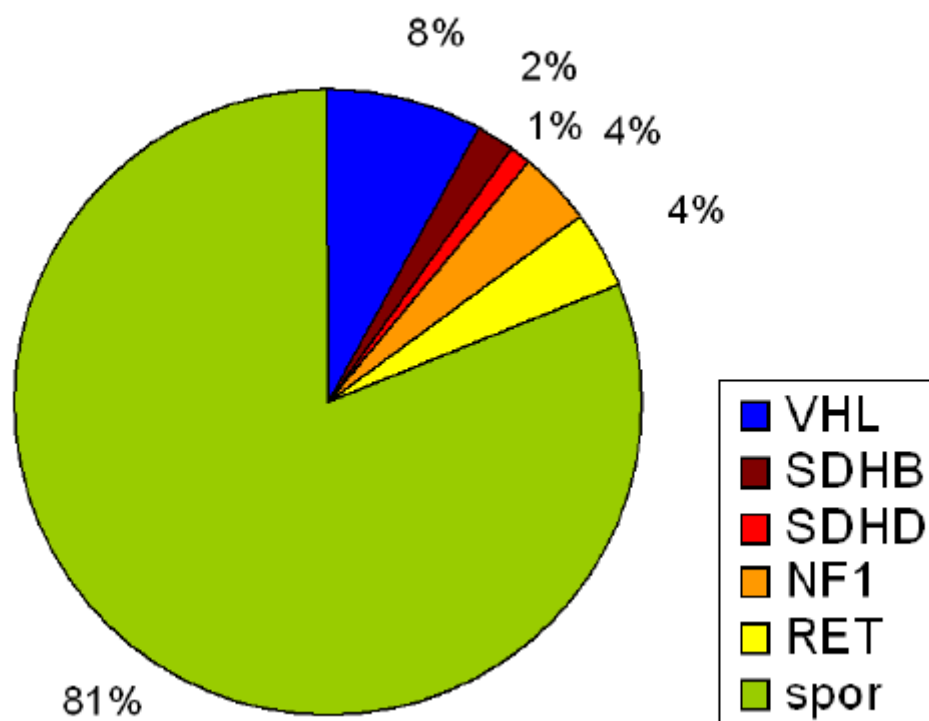
Rysunek 40: Rozkład mutacji u pacjentów z guzami głowy i szyi. Na osi poziomej przedstawiono przedziały wiekowe w dekadach, np. 1-9 lat, 10-19 lat itp. Kolory pokazują, u ilu pacjentów rozwijają się guzy sporadyczne lub dziedziczne.



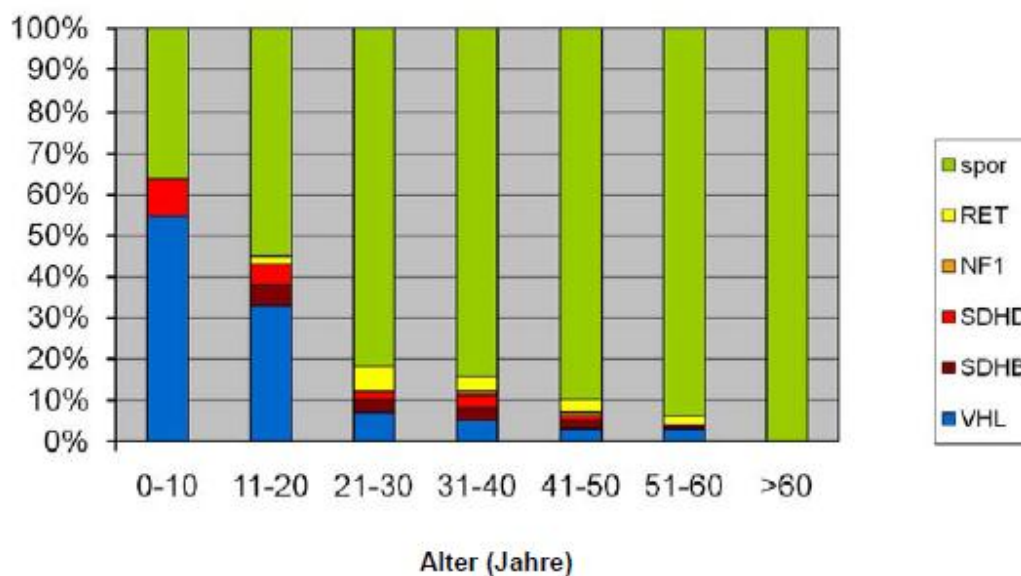
Rysunek 41: Rozkład mutacji u pacjentów z mnogimi guzami głowy i szyi



Rysunek 42: Rozkład mutacji u pacjentów ze złośliwymi guzami głowy i szyi



Rysunek 43: Rozkład mutacji u pacjentów z jednostronnym, łagodnym guzem chromochłonnym zlokalizowanym w nadnerczach.



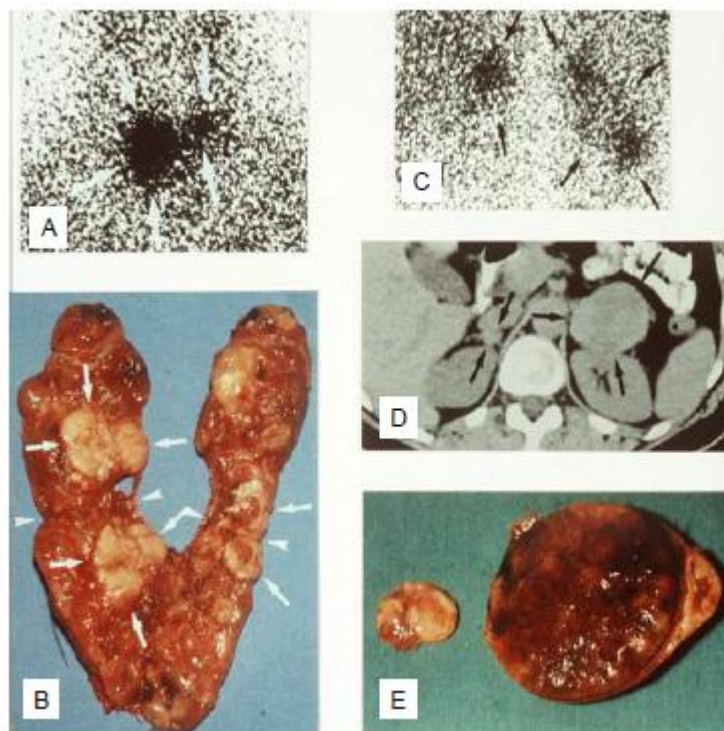
#

Rysunek 44: Rozkład mutacji u pacjentów z jednostronnym, łagodnym guzem chromochłonnym zlokalizowanym w nadnerczach w przedziałach wiekowych.

16. MNOGA GRUCZOLAKOWATOŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA TYPU 2 (MEN2)

Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (MEN2) (ryc. 45) jest chorobą dziedziczną, związaną z mutacjami genu RET (Rearranged in Transfection). Wyróżnia się trzy podkategorie MEN2:

- **MEN2A:** rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny oraz przerost (nadczynność) przytarczyc.
- **MEN2B:** rak rdzeniasty tarczycy, guz chromochłonny oraz anomalie budowy ciała, takie jak wysoki wzrost, marfanoidalna budowa ciała, a także nerwiaki języka, spojówki i okrężnicy.
- **FMTC (Rodzinny rak rdzeniasty tarczycy):** guzy chromochłonne nie występują w tej postaci choroby.



Rysunek 45: Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 2 (MEN 2). 44-letni pacjent. A i B: rak rdzeniasty tarczycy; scyntygrafia MIBG (A, C) i preparat operacyjny (B) - długie strzałki; wskazują zmiany nowotworowe). C-E: obustronny guz chromochłonny (D: TK, widok poziomy). Z Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w części Piśmiennictwo).

W przypadku zespołu MEN2 szczególnie ważna jest profilaktyka raka rdzeniastego tarczycy (MTC), który rozwija się z komórek okołopęcherzykowych tarczycy, tzw. komórek C, odpowiedzialnych za produkcję kalcytoniny. Hiperplazja komórek C poprzedza rozwój MTC. Rak rdzeniasty tarczycy daje przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych szyi i klatki piersiowej. Bardziej odległe przerzuty najczęściej lokalizują się w kościach, wątrobie i płucach. Leczenie jest szczególnie trudne, gdy przerzuty są już obecne w odległych narządach. Celem medycyny prewencyjnej jest wczesne wykrycie i leczenie MTC zanim dojdzie do rozwoju przerzutów. Można to osiągnąć dzięki wnikliwym wywiadam rodzinnym oraz analizie genetycznej członków rodzin osób z MEN2A.

Zalecenia dla nosicieli mutacji predysponujących do MEN2A obejmują usunięcie tarczycy w wieku do 6 lat. Natomiast w przypadku nosicieli mutacji predysponujących do MEN2B, zaleca się usunięcie tarczycy już w pierwszym roku życia, ponieważ MTC w przebiegu MEN2B ma znacznie bardziej agresywny przebieg. Spektrum mutacji w genie RET zostało szczegółowo opisane w Rozdziale 23. Większość mutacji dotyczy kodonu 634 w eksonie 11. Dodatkowe mutacje predysponujące do MEN2A występują w kodonach 609, 611, 618 i 620 w eksonie 10. Mutacje w kodonie 918 w eksonie 16 są charakterystyczne dla zespołu MEN2B.

Guzy chromochłonne rozwijają się u około 50% pacjentów z MEN2A i MEN2B. Mogą lokalizować się w jednym lub obu nadnerczach. W niektórych przypadkach występują

obustronnie już w momencie rozpoznania, ale rozwój guza w przeciwległym nadnerczu może nastąpić dopiero wiele lat później. W prawie wszystkich przypadkach MEN2 guzy chromochłonne są zlokalizowane w obrębie nadnerczy. Rzadziej występują guzy pozanadnerczowe, zazwyczaj w przestrzeni zaotrzewnowej w jamie brzusznej. Występowanie przyzwojaków w klatce piersiowej oraz głowie/szyi w MEN2 jest wyjątkowe.

Mutacje RET, opisane w Międzynarodowym Rejestrze Guzów Chromochłonnych, zostały podsumowane w Rozdziale 23.

Pacjenci z rozpoznaniem zespołu MEN wymagają stałej opieki endokrynologicznej (Tabela 4). Badania przesiewowe w kierunku raka rdzeniastego tarczycy (MTC) obejmują między innymi oznaczenie poziomu kalcytoniny oraz antygenu rakowo-płodowego (CEA) we krwi. Poziom kalcytoniny należy oznaczyć na początku badania oraz po 2 i 5 minutach od stymulacji pentagastryną (tzw. test pentagastrynowy). Test ten identyfikuje MTC i charakteryzuje się wysoką czułością. Poziom CEA jest zwykle podwyższony w przypadku MTC.

Diagnostyka nadczynności przytarczyc obejmuje oznaczanie stężenia wapnia oraz parahormonu we krwi.

Tabela 4: Badania przesiewowe w kierunku mnogiej gruczołakowości

wewnątrzwydzielniczej typu 2:

Poziom kalcytoniny w surowicy

Poziom kalcytoniny przed oraz po 2 i 5 minutach od stymulacji pentagastryną

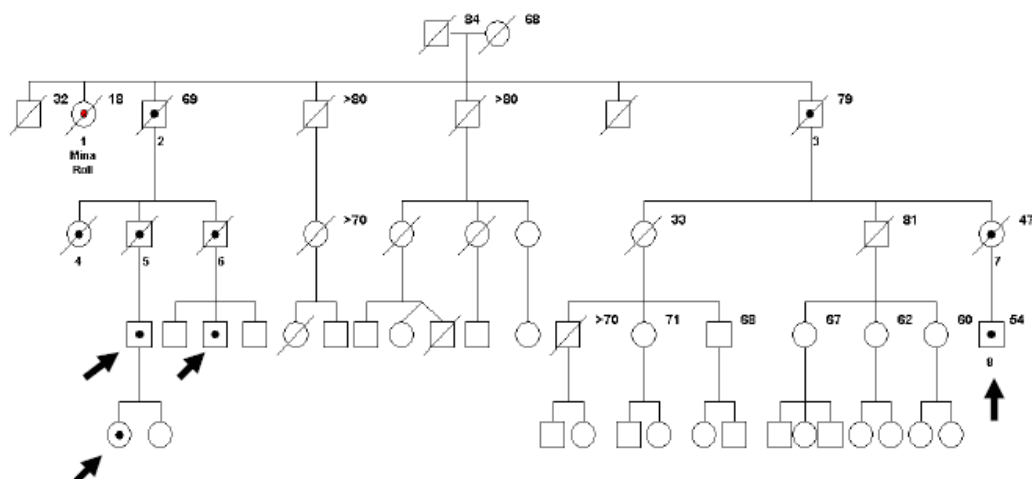
Antygen rakowo-płodowy (CEA) w surowicy

Parathormon, wapń, fosforany w surowicy

24-godzinne wydalenie metoksykatecholamin w moczu lub poziom metoksykatecholamin w osoczu

Na rycinie 46 przedstawiono drzewo genealogiczne pierwszej opisanej pacjentki, u której po latach rozpoznano zespół MEN2A. Pacjentka nazywała się Minna Roll, a przebieg jej choroby został dokładnie opisany w 1886 roku przez lekarza z Freiburga, dr. Felixa Frenkla, który rozpoznał u pacjentki występowanie obustronnego nadnerczowego guza chromochłonnego.

W 2007 roku, dzięki detektywistycznej pracy międzynarodowego zespołu lekarzy, udało się zidentyfikować krewnych Minny Roll i przeprowadzić u nich badania genetyczne. Mutacja genu RET została potwierdzona w laboratorium Uniwersytetu we Freiburgu u żyjących członków rodziny, co po wielu latach pozwoliło na rozpoznanie zespołu MEN2A u Minny Roll.



Rysunek 46: Rodowód „klasycznej” rodziny z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą typu 2. Ta sama mutacja genu RET u żyjących krewnych została potwierdzona w 2007 roku we Freiburgu.

Strzałki wskazują żyjących członków rodziny z potwierdzonymi mutacjami, których nosicielką była zapewne również Minna Roll: RET kodon 634 cysteina > tryptofan (Cys634Trp lub C634W). Z Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

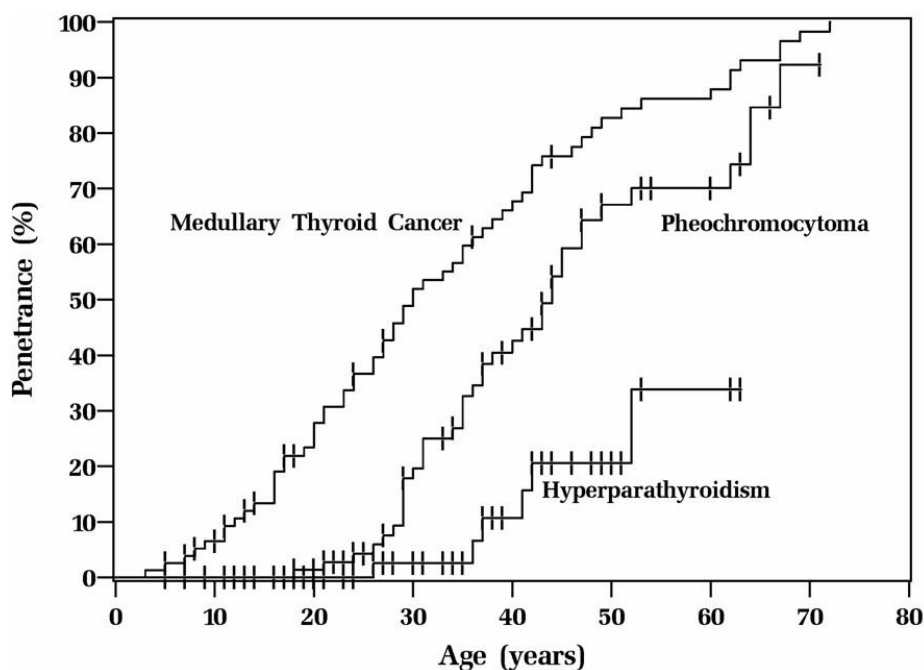
Penetracja

Aby określić względne ryzyko u pacjentów będących nosicielami mutacji, konieczne jest przeanalizowanie dużej populacji pacjentów, którzy są nosicielami tej mutacji, pod kątem rozwoju choroby i jej charakterystycznych objawów. W przypadku zespołu MEN2 objawami tymi są: rak rdzeniasty tarczycy (MTC), guz chromochłonny i nadczynność przytarczyc.

Aby określić ryzyko wystąpienia MTC, zbierane są dane dotyczące operacji tarczycy i/lub poziomów kalcytoniny we krwi. W przypadku określenia ryzyka rozwoju guza chromochłonnego zbiera się dane dotyczące przeprowadzonych operacji, a także analizuje się wyniki MRI lub CT nadnerczy oraz poziom katecholamin we krwi. W odniesieniu do przytarczyc analizowane są poziomy parathormonu we krwi.

Tego rodzaju kompleksowa analiza pozwala na dokładniejsze określenie ryzyka wystąpienia poszczególnych objawów związanych z mutacjami w genie RET i umożliwia wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz monitorowania stanu zdrowia pacjentów będących nosicielami mutacji RET.

Analiza ryzyka (penetracja choroby) została określona dla nosicieli mutacji RET C634W na podstawie analizy 92 nosicieli mutacji (Rysunek 47).



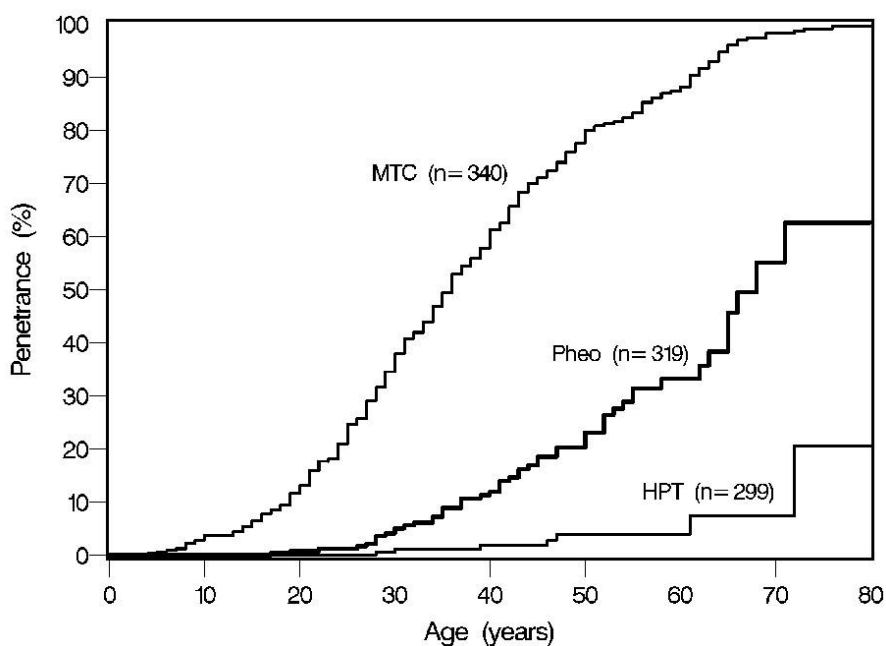
Rysunek 47: Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc u pacjentów z mutacją RET kodon 634 cysteina > tryptofan (Cys634Trp lub C634W). Z Milos I et al. Endocrine-Related Cancer

2008 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Penetracja (ryzyko wystąpienia) choroby u pacjentów będących nosicielami mutacji w genie RET różni się w zależności od wieku. W przypadku raka rdzeniastego tarczycy (MTC), penetracja wynosi 52% w wieku 30 lat i 83% w wieku 50 lat. Dla guza chromochłonnego ryzyko to wynosi 20% w wieku 30 lat i 67% w wieku 50 lat, natomiast dla nadczynności przytarczyc 3% w wieku 30 lat i 21% w wieku 50 lat.

W odniesieniu do mutacji w eksonie 10 genu RET (kodony 609, 611, 618 i 620), międzynarodowe konsorcjum badało penetrację u 340 nosicieli mutacji tego genu, identyfikując 22 różne mutacje. Nie znaleziono znaczących różnic we względnym ryzyku pomiędzy tymi mutacjami. Dla pacjentów noszących mutacje w tym eksonie, penetracja MTC w wieku 50 lat wynosi 57%, guza chromochłonnego 23%, a nadczynności przytarczyc 4%.

Te dane pomagają w określeniu ryzyka wystąpienia poszczególnych objawów związanych z zespołem MEN2 i umożliwiają bardziej precyzyjne monitorowanie pacjentów, zwłaszcza w kontekście prewencji i wczesnej diagnostyki. Szczegółowe informacje na temat penetracji tych mutacji można znaleźć w literaturze specjalistycznej, która dostarcza dodatkowych danych na temat częstości występowania objawów w różnych grupach pacjentów.



Rysunek 48: Częstość występowania raka rdzeniastego tarczycy, guza chromochłonnego i nadczynności przytarczyc u pacjentów z mutacjami genu RET w eksonie 10 (kodony 609, 611, 618, 620). Z Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

17. CHOROBA VON HIPPLA-LINDAUA

Choroba von Hippel-Lindau (VHL) to dziedziczny zespół predyspozycji do nowotworów, który wiąże się z ryzykiem wystąpienia zarówno guzów złośliwych, jak i łagodnych.

Wśród najczęściej występujących nowotworów związanych z VHL znajdują się guzy siatkówki, guzy mózdzku, naczyniaki zarodkowe rdzenia, rak nerkowokomórkowy (RCC) oraz guz chromochłonny. W przypadku choroby von Hippel-Lindau medycyna prewencyjna ma kluczowe znaczenie, ponieważ wiele nowotworów rozwijających się w jej przebiegu może być wykrytych we wczesnym stadium i skutecznie leczonych.

Dzięki nowoczesnym metodom diagnostycznym i terapeutycznym możliwe jest regularne monitorowanie pacjentów oraz szybka interwencja w przypadku wykrycia zmian.

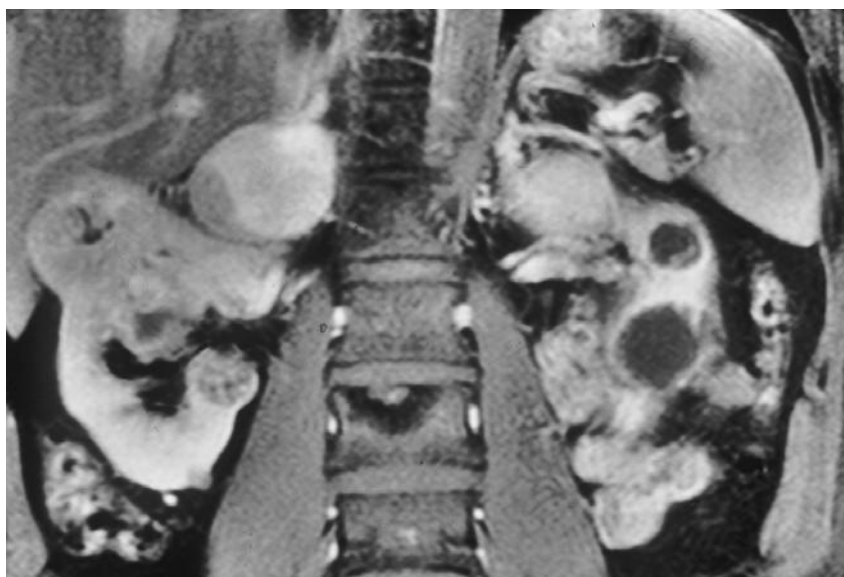
Na przykład naczyniaki siatkówki mogą być leczone za pomocą precyzyjnej laseroterapii, a naczyniaki zarodkowe ośrodkowego układu nerwowego — technikami neurochirurgicznymi. Rak nerki, jedna z najczęstszych manifestacji VHL, jest coraz częściej leczony małoinwazyjnymi metodami chirurgicznymi, takimi jak operacje laparoskopowe czy robotyczne, które zmniejszają ryzyko powikłań i przyspieszają powrót do zdrowia.

Guz chromochłonny należy do częstszych nowotworów obserwowanych u pacjentów z chorobą von Hippel-Lindau .

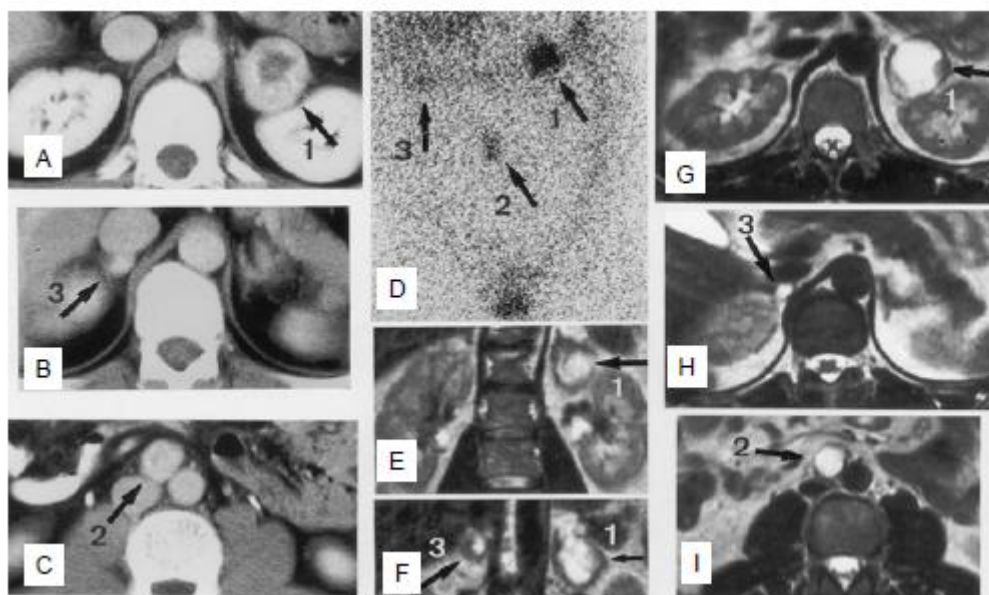
Jego rozpoznanie opiera się na oznaczaniu stężenia katecholamin w surowicy oraz na badaniach obrazowych, takich jak rezonans magnetyczny (MRI) czy tomografia komputerowa (CT).

U osób z VHL mogą jednocześnie występować inne nowotwory, m.in. guzy mózgu i nerek, dlatego konieczne jest prowadzenie regularnej i szeroko zakrojonej kontroli onkologicznej.

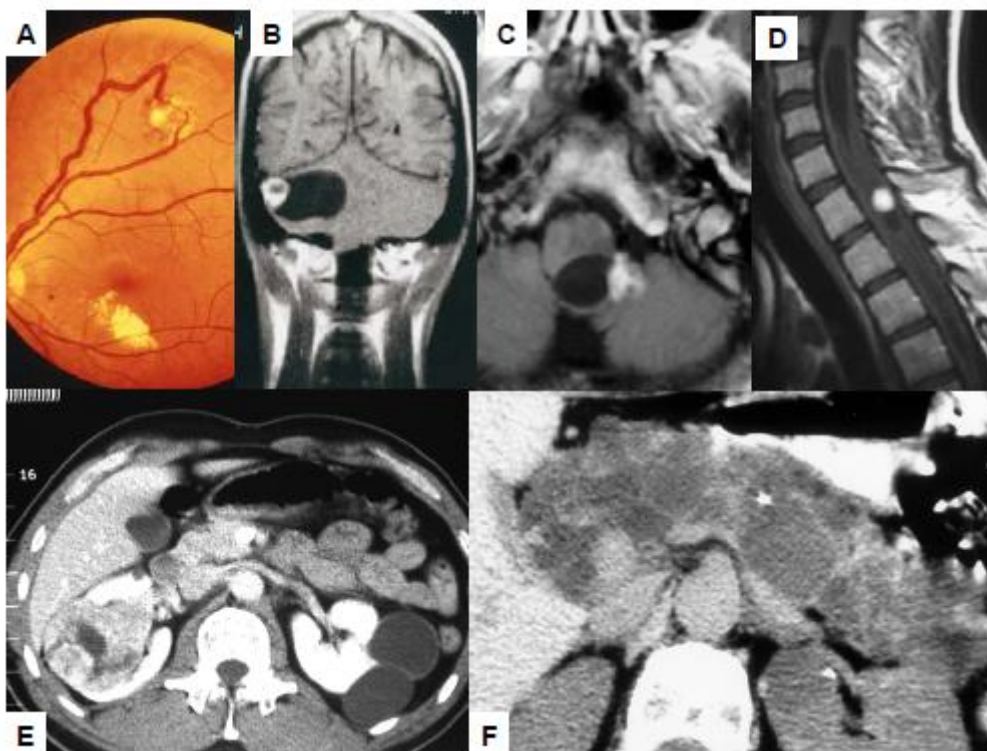
Guz chromochłonny u pacjenta z chorobą VHL (rycina 49 i 50) oraz inne występujące w tej chorobie nowotwory (rycina 51)



Rycina 49: Choroba von Hippa-Lindaua z obustronnym guzem chromochłonnym nadnerczy i obustronnym częściowo torbielowatym rakiem nerki. MRI, 34-letni pacjent.



Rycina 50: 30-letni pacjent z chorobą von Hippa-Lindaua i obustronnym guzem chromochłonnym nadnerczy (1, 3) oraz pozanadnerczowym guzem chromochłonnym w jamie brzusznej (2). A-C: TK, D: scyntygrafia MIBG (widok z przodu), E,F: rezonans magnetyczny , projekcja czołowa, widok z przodu. G-I: Rezonans magnetyczny w płaszczyźnie poprzecznej



Rysunek 51: Zmiany w przebiegu choroby von Hippel-Lindau występujące poza układem trójzwojowym. Naczyniak siatkówki (A), hemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego: mózdzek (B, widok z przodu), pień mózgu (C, widok z góry), rdzeń kręgowy, okolica szyi (D, widok z boku), rak nerki i torbiele nerek (E) oraz mnogie torbiele trzustki (F). Z Neumann HP et al Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Zaobserwowano, że rodziny z chorobą von Hippel-Lindau różnią się pod względem manifestacji narządowych choroby, co zależy od charakteru uszkodzenia genu VHL. W zależności od tego, czy w przebiegu choroby występuje guz chromochłonny, wyróżniamy dwa typy:

- **Typ 1** – nie występuje guz chromochłonny,
- **Typ 2** – występuje guz chromochłonny.

Rodziny, w których występuje guz chromochłonny, określane są jako VHL typu 2. Dzieli się one na trzy podtypy, w zależności od częstości występowania raka nerki:

- **Typ 2A** – niewielkie ryzyko raka nerki,
- **Typ 2B** – częste występowanie raka nerki,
- **Typ 2C** – postać, w której obserwuje się rodzinne występowanie pheochromocytoma, bez innych manifestacji narządowych VHL.

Za rozwój choroby VHL odpowiedzialne są mutacje konstytucyjne genu supresorowego VHL, zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 3p25-26. Mutacje te mogą dotyczyć wszystkich eksonów genu VHL. Zidentyfikowane mutacje w ramach Freiburg International Pheochromocytoma Registry zostały szczegółowo opisane w rozdziale 23.

18. GUZ CHROMOCHŁONNY I NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚĆ TYPU 1 (NF 1)

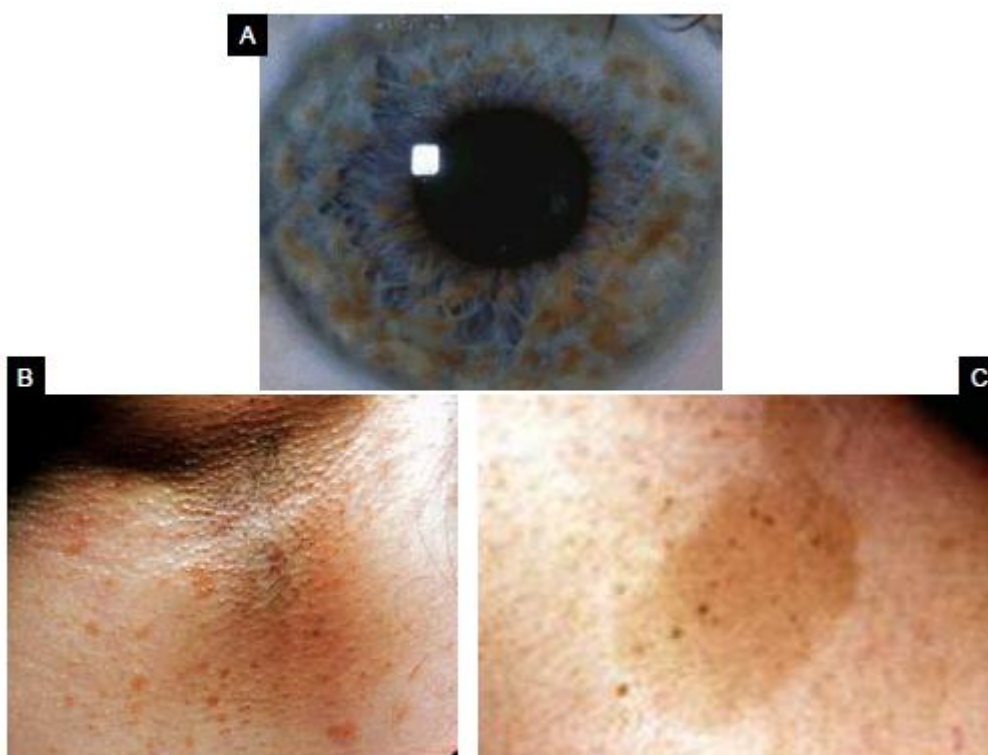
Nerwiakowłókniakowatość typu I (NF1), znana także jako choroba Recklinghausena, jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Podstawowym objawem NF1 są liczne nerwiakowłókniaki skóry, ale choroba ta może obejmować także inne objawy kliniczne.

Gen NF1, odpowiedzialny za rozwój choroby, znajduje się na chromosomie 17 (17q11.2) i jest bardzo dużym genem, zawierającym liczne kodony, co sprawia, że jest szczególnie podatny na spontaniczne mutacje.

Charakterystyczne objawy NF1 to zmiany skórne, w tym wspomniane nerwiakowłókniaki, plamy café au lait (brązowe plamy na skórze), piegi w okolicach pach oraz brązowawe guzki na tęczówce, zwane guzkami Lischa (ryc. 52-54). Ponadto, u pacjentów z NF1 mogą występować różne nowotwory układu nerwowego, takie jak guzy nerwów obwodowych, glejaki czy guzy mózgu, a także guzy narządów dokrewnych, zarówno łagodne, jak i złośliwe.

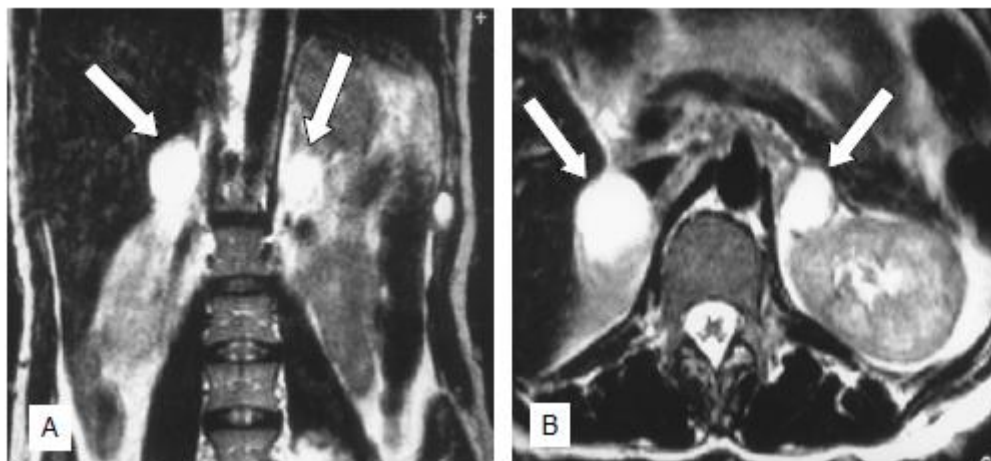


Rycina 52: Nerwiakowłókniakowatość z licznymi nerwiakowłókniakami skóry.



Rycina 53: Nerwiakowłókniakowatość typu I – choroba Recklinghausena. A: Guzki Lisch'a tęczówki. B: Piegi pod pachami. C: Tak zwane plamy café-au-lait. A z Bausch et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie z n a j

d u j e s i ę w części Piśmiennictwo)., B z Neumann HPH et al The Keio J Med 2005;5:15-21 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w części Piśmiennictwo) .



Rycina 54: Nerwiakowłóknikowatość typu 1 z obustronnym guzem chromochłonnym nadnerczy. MRI, widok z przodu (A), widok poziomy (B).

Guz chromochłonny u pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 (NF1) występuje rzadko, a dane z Freiburg International Pheochromocytoma Registry wskazują, że występuje on u 5% chorych z NF1. Podobne dane pochodzą z innych rejestrów dotyczących tej choroby. NF1 dziedziczy się autosomalnie dominująco, ale ponad połowa przypadków to nowe, spontaniczne mutacje genu NF1. Choroba występuje z jednakową częstością u obu płci i we wszystkich rasach. Gen NF1, składający się z 57 eksonów, jest jednym z największych ludzkich genów, co sprawia, że jego analiza jest czasochłonna i kosztowna. Dodatkowo, obecność licznych pseudogenów związanych z tym genem komplikuje proces diagnostyczny, a analiza dużych delecji jest szczególnie trudna.

Grupa badaczy z Freiburga opublikowała w 2006 i 2007 roku wyniki badań dotyczących aspektów genetycznych i klinicznych pacjentów z NF1 i guzem chromochłonnym.

Kluczowe wnioski z tych badań to:

- U około 90% pacjentów z NF1 i guzem chromochłonnym wykryto mutację w genie NF1.
- Nie stwierdzono korelacji między typem mutacji genu NF1 a przebiegiem klinicznym choroby oraz częstością występowania guza chromochłonnego.
- Mutacje genu NF1 zostały zidentyfikowane wyłącznie u pacjentów, którzy mieli współistniejące zmiany skórne charakterystyczne dla NF1, co sugeruje, że rozpoznanie NF1 może być postawione na podstawie objawów klinicznych, bez konieczności przeprowadzania kosztownego i czasochłonnego badania genetycznego.

Guzy chromochłonne w przypadku NF1 zazwyczaj lokalizują się w nadnerczach, a u 20% pacjentów występują obustronnie. W około 12% przypadków guz chromochłonny ma charakter złośliwy. Rodzinne występowanie NF1 stwierdzono jedynie u 16% pacjentów.

19. ZESPÓŁ PARAGANGLIOMA/PHEOCHROMOCYTOMA TYPU 1 DO TYPU 4

Zespoły paraganglioma/pheochromocytoma (PGL) to grupy dziedzicznych chorób nowotworowych, które charakteryzują się rozwojem guzów chromochłonnych nadnerczowych i pozanadnerczowych, a także paraganglioma zlokalizowanych w rejonie

głowy i szyi. Zespoły te dzieli się na cztery typy, które różnią się zarówno genetycznie, jak i lokalizacją guzów:

- PGL1 – opisany w 2000 roku, związany z mutacjami w genie SDHD.
- PGL2 – opisany przed 2000 rokiem, związany z mutacjami w genie SDHAF2.
- PGL3 – opisany po 2000 roku, związany z mutacjami w genie SDHC.
- PGL4 – opisany po 2000 roku, związany z mutacjami w genie SDHB.

Zespoły paraganglioma/pheochromocytoma zawdzięczają swoją nazwę początkowym obserwacjom klinicznym, które dotyczyły pacjentów z guzami zlokalizowanymi w okolicy głowy i szyi. Dopiero w późniejszych badaniach wykazano, że u tych samych chorych mogą również występować guzy chromochłonne, co uzasadnia włączenie terminu „pheochromocytoma” do nazwy tych zespołów. Obecnie klasyfikacja opiera się głównie na analizie genetycznej, umożliwiającej identyfikację charakterystycznych mutacji.

Nazwa	Gen	Lokalizacja chromosomalna genu
Zespół PGL typu 1	SDHD	11q23
Zespół PGL 2	SDHAF2 (SDH5)	11q13
Zespół PGL 3	SDHC	1q21-23

Zespół PGL 4

SDHB

1q36

Zmutowany gen	Choroba
SDHA	bez nazwy (<i>obecnie jest to zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 5 – przypisek tłumacza</i>)
SDHB	Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 4
SDHD	Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 1
SDHC	Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 3
SDHAF2 (SDH5)	Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 2

Tabela 5. Zespoły Paraganglioma/pheochromocytoma - aktualne nazewnictwo

Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 1 (PGL1)

Najczęstszą postacią zespołu paraganglioma/pheochromocytoma (PGL) jest typ 1, spowodowany mutacjami w genie SDHD.

Charakterystyczne objawy zespołu PGL1 to:

- Występowanie mnogich guzów głowy i szyi a także mnogich guzów chromochłonnych.
- Najczęściej spotykanym guzem w obrębie głowy i szyi jest **glomus caroticum**, zlokalizowany w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej.
- W ok. 50% przypadków guz chromochłonny występuje w **pozanadnerczowych** lokalizacjach, najczęściej w jamie brzusznej (u około 30% pacjentów) i klatce piersiowej.
- Złośliwy przebieg choroby występuje u około 5% pacjentów z PGL1.

Wiek rozpoznania choroby waha się od 5 do 70 lat, a średni wiek wynosi około 30 lat. Zespół PGL1 dotyka obu płci w równym stopniu. W przypadku mutacji w genie *SDHD* objawy choroby zwykle pojawiają się tylko wtedy, gdy zmieniony gen został odziedziczony od ojca. Jeśli mutacja pochodzi od matki, choroba zazwyczaj się nie ujawnia. To zjawisko nazywa się imprintingiem genomowym.

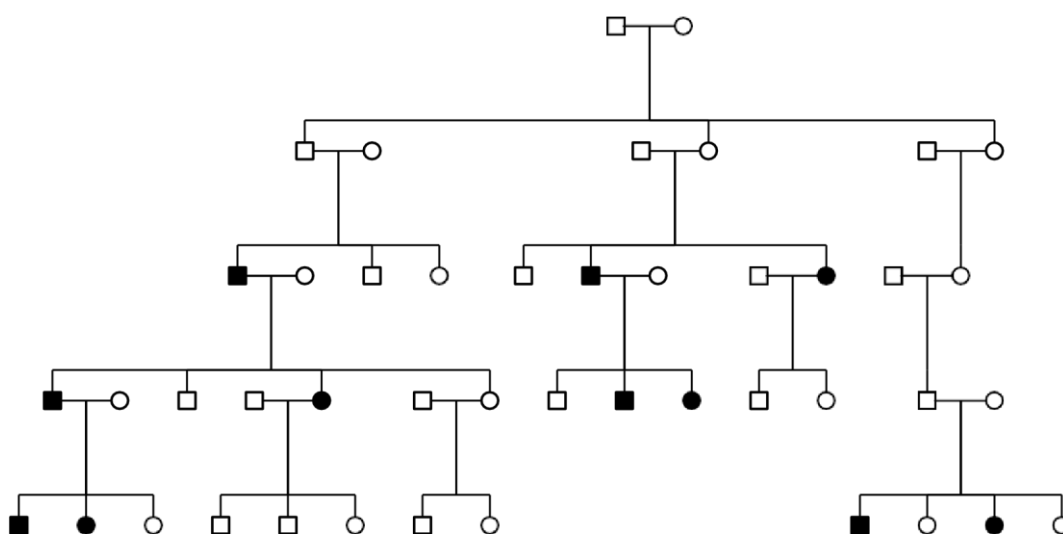
Imprinting genomowy (rodzicielskie piętno genomowe) to zjawisko, w którym geny są "wyłączane" lub "włączane" w zależności od tego, czy pochodzą od matki, czy od ojca. Innymi słowy, nie wszystkie geny są traktowane jednakowo – niektóre działają tylko wtedy, gdy są odziedziczone od matki, a inne tylko od ojca.

W przypadku imprintingu jeden z dwóch kopii genu (od matki lub od ojca) może być "wyciszony", co oznacza, że nie jest aktywny, mimo że fizycznie znajduje się w komórkach. Tylko ta kopia genu, która nie jest wyciszona (czyli aktywna), może mieć wpływ na rozwój choroby. (przypisek tłumacza)

W zespole PGL1 oznacza to, że objawy choroby występują tylko wtedy, gdy osoba odziedziczyła mutację genu SDHD od ojca. Jeśli mutacja pochodzi od matki, to "wyciszona" kopia genu nie pozwala na rozwój choroby. To dlatego w przypadku PGL1 choroba objawia się tylko u osób, które odziedziczyły mutację od ojca.

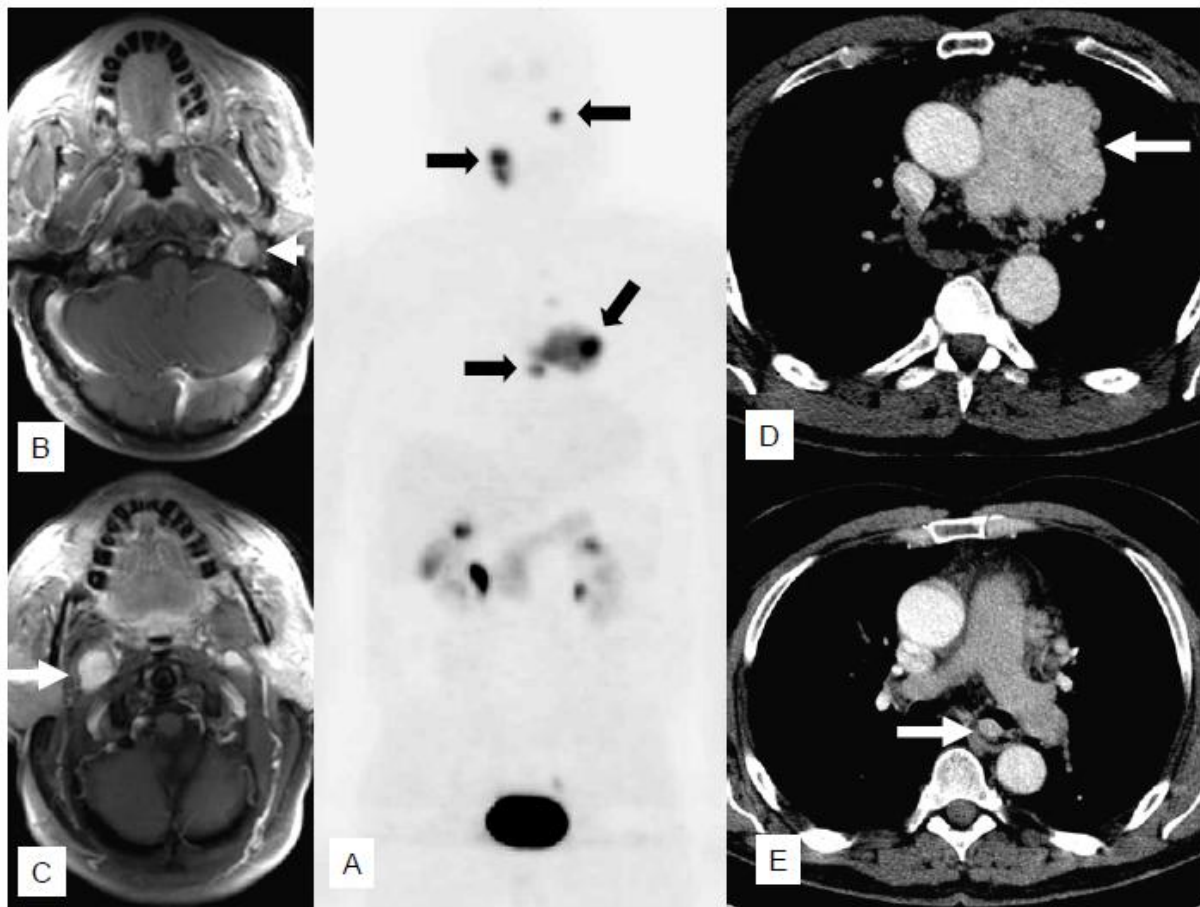
(Rysunek 55).

Przykłady dla PGL 1 podano na rysunkach 56 i 57.

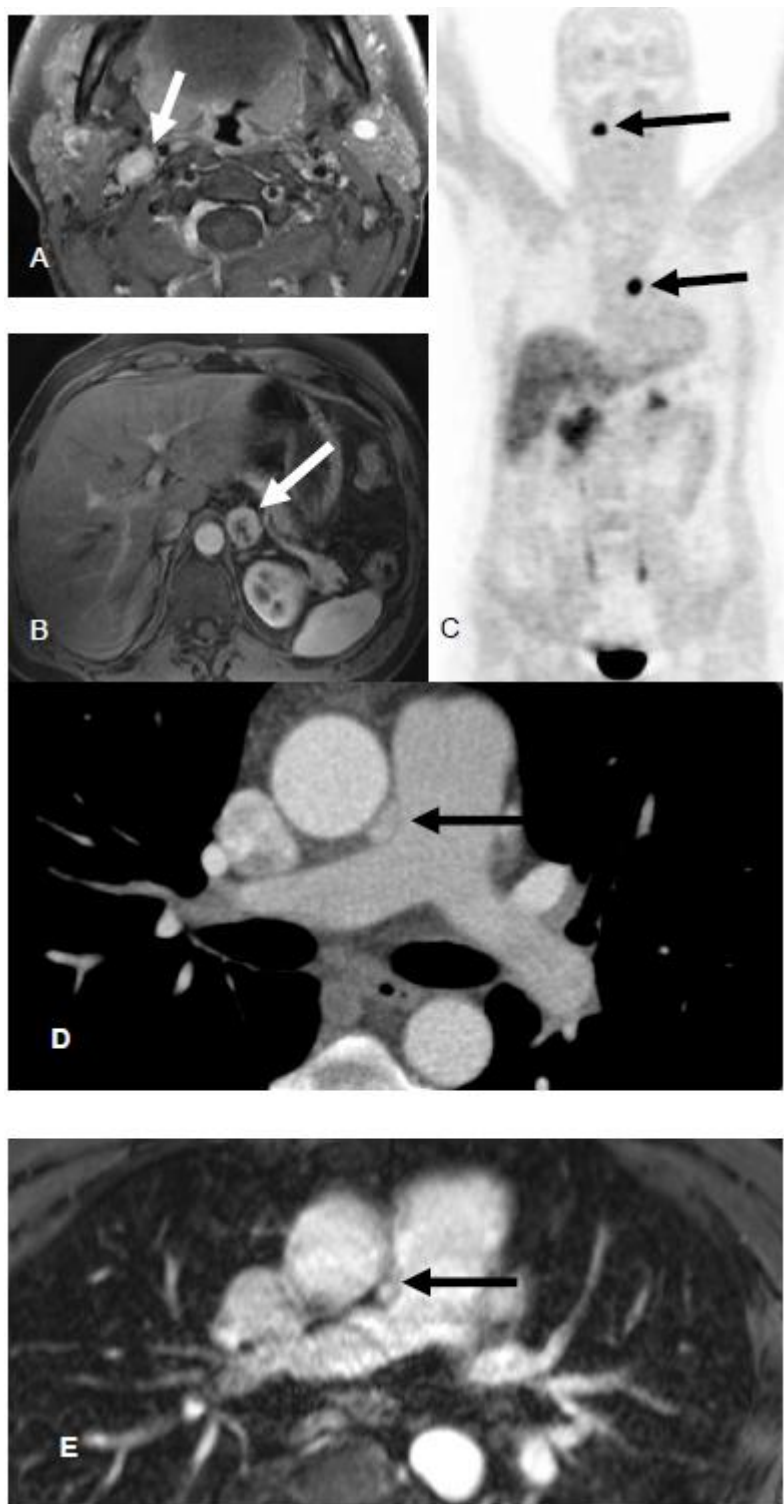


Rysunek 55: Fikcyjny rodowód rodziny z mutacjami w genie SDHD. Kółko — Kobiety, kwadraty — mężczyźni, pola czarne- osoby dotknięte chorobą. Choroba ujawniła się tylko u tych osób, które odziedziczyły mutację po ojcu.

Podobny rodowód został opublikowany w Van der Mey AG et al. Lancet 1989;2:1291-1294,



Rysunek 56: 56-letni pacjent z mutacją SDHD. A: [^{18}F] DOPA-PET : obustronne paraganglioma (dwie górne strzałki) i dwa guzy chromochłonne śródpiersia (dwie dolne strzałki). B i C: Glomus tumor wskazane przez dwie górne strzałki w A. D i E: Guz chromochłonny klatki piersiowej (śródpiersia) wskazany przez dolne strzałki w A. A: Widok z przodu. B-E: W i d o k poziomy, MRI. Na podstawie Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).



Rysunek 57: 36-letni pacjent z mutacją SDHD. Badania obrazowe po operacji glomus tumor wykazały nawrotowy prawostronny glomus caroticum (A i C, górna strzałka), lewostronny guz chromochłonny (B) i bardzo mały guz chromochłonny klatki piersiowej

między tętnicą płucną a aortą (D, E; D-CT, E-MRI). C: [¹⁸ F] DOPA-PET wyraźnie pokazuje glomus caroticum i guz w bliskim sąsiedztwie serca (strzałki).

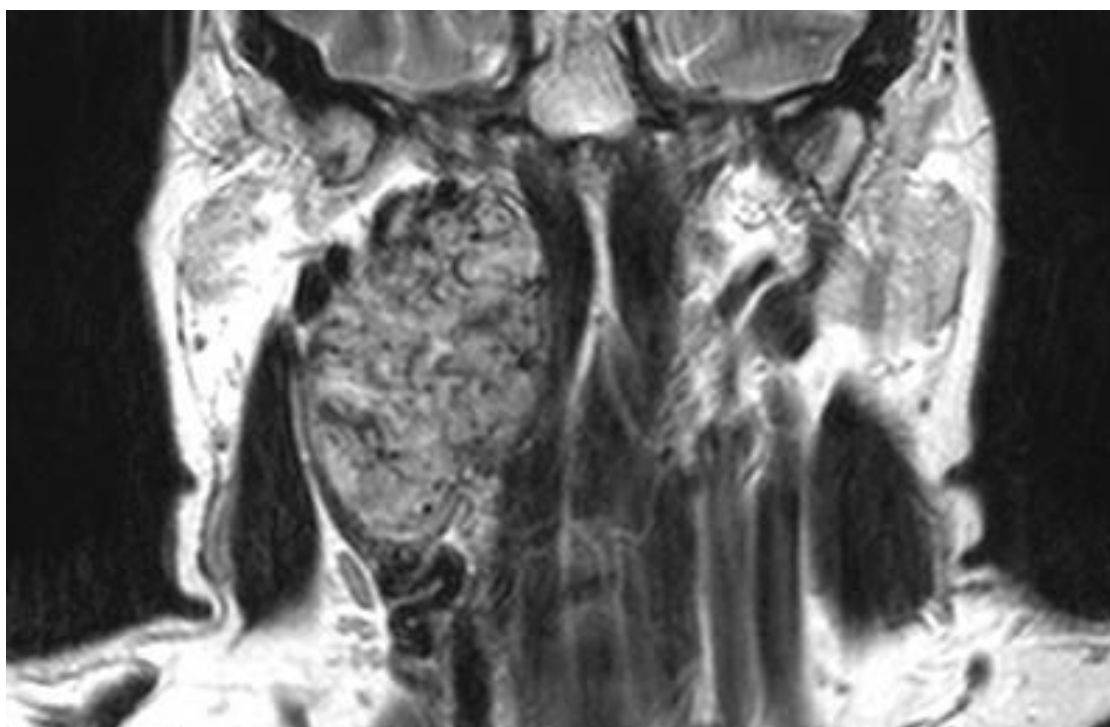
Tabela z mutacjami genu SDHD wykrytymi w laboratorium we Freiburgu znajduje się w rozdziale 22.

Zespół paraganglioma/pheochromocytoma 2 (PGL2)

Zespół PGL typu 2 (związany z mutacją genu SDHAF2) charakteryzuje się głównie występowaniem paraganglioma zlokalizowanego w obrębie głowy i szyi. Mutacja SDHAF2 c.232G>A (p.Gly78Arg) jest jedyną dotychczas znaną mutacją w tym genie i znajduje się blisko eksonu 4. Choroba zwykle ujawnia się w średnim wieku, około 40. roku życia, i występuje z równą częstością u obu płci. Zespół PGL2, podobnie jak PGL1, dziedziczy się z tzw. imprintingiem genomowym, czyli z „genomowym piętnem rodzicielskim”. Oznacza to, że choroba wystąpi tylko wtedy, gdy mutacja tego genu zostanie przekazana przez ojca. Jeśli mutacja pochodzi od matki, nie będzie wywoływała objawów, ponieważ "wyciszona" kopia genu matki nie ma wpływu na rozwój choroby.

Zespół paraganglioma/pheochromocytoma 3 (PGL3)

Zespół PGL 3 jest związany z mutacjami w genie SDHC (ryc. 58). Mutacje w tym genie mogą występować w jednym z sześciu eksonów, co można wykryć za pomocą sekwencjonowania. Ponadto, mogą występować także delecje (utrata) jednego lub wielu eksonów, które można zidentyfikować przy użyciu bardziej zaawansowanych technik, takich jak MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) lub ilościowe



Rysunek 58: 37-letni pacjent z mutacją SDHC. Prawostronny guz kłębka szyjnego. Stan po operacji (niekompletna) i radioterapii (nieskuteczna). Z Schiavi F i wsp. JAMA 2005;294:2057-63 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

Zespół PGL 3, związany z mutacjami w genie SDHC, charakteryzuje się przede wszystkim występowaniem guzów kłębka szyjnego (glomus caroticum). W badaniach z Freiburg International Pheochromocytoma-Glomus Tumor Registry zidentyfikowano około 30 pacjentów z mutacjami w tym genie, u prawie wszystkich z nich zdiagnozowano guzy kłębka szyjnego. Co istotne, jedynie niewielka liczba pacjentów miała pozytywny wywiad rodzinny, co wskazuje na niską penetrację choroby. Wiek, w którym zazwyczaj ujawnia się choroba to ok. 30 do 70 lat, z medianą w okolicach 40 roku życia. Przebieg kliniczny choroby w PGL3 jest zbliżony do przypadków sporadycznych, co oznacza, że

objawy nie różnią się istotnie od tych występujących u pacjentów bez mutacji w genie SDHC. Początkowe badania kliniczne sugerowały, że u pacjentów z mutacją w genie SDHC guzy chromochłonne, zarówno w nadnerczach, jak i w lokalizacjach pozanadnerczowych (klatka piersiowa, jama brzuszna) nie występują. Jednak nowsze publikacje wskazują, że choć są one rzadkie, mogą pojawiać się w przebiegu PGL3.

Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący, jednak jej penetracja wydaje się niska, co może tłumaczyć rzadkie występowanie dodatniego wywiadu rodzinnego.

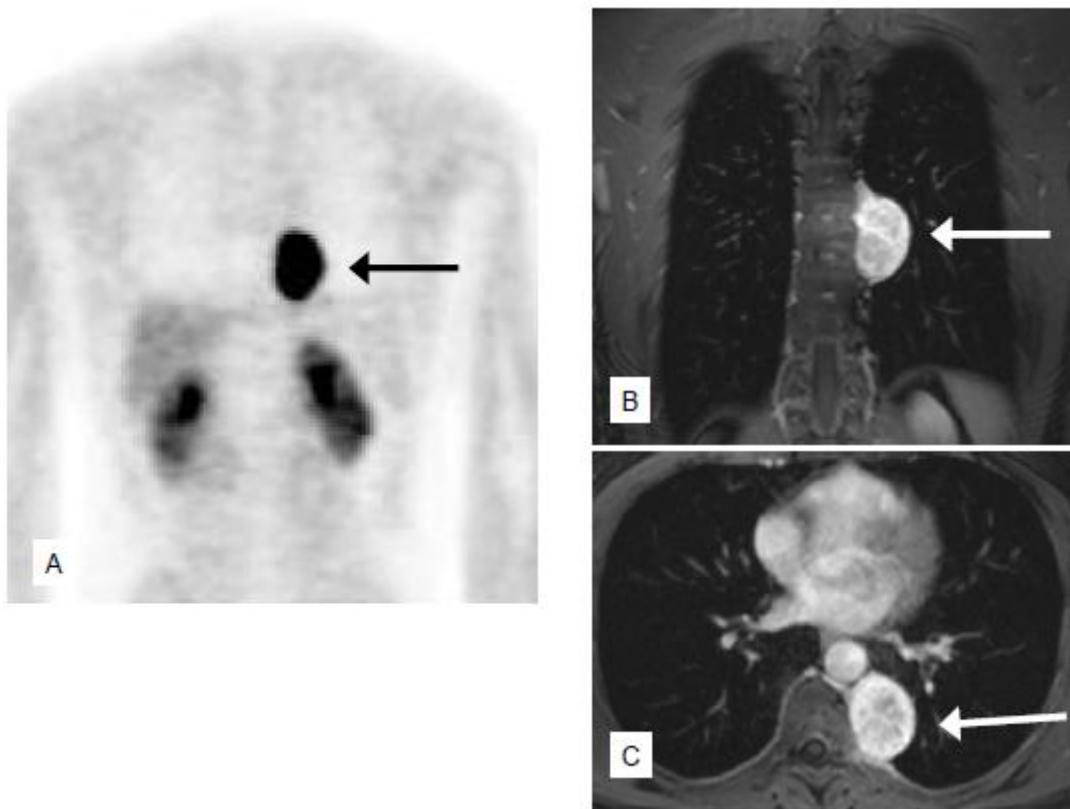
Dokładne dane dotyczące mutacji w genie SDHC i szczegóły związane z pacjentami z zespołem PGL3 można znaleźć w rozdziale 23 oraz na rysunku 58.

Zespół paraganglioma/pheochromocytoma typu 4 (PGL4)

Zespół PGL typu 4, związany z mutacjami w genie SDHB, jest drugim najczęstszym zespołem paraganglioma/pheochromocytoma po PGL1. W przypadku PGL4 mutacje mogą występować w jednym z ośmiu eksonów genu SDHB. Można je wykryć za pomocą sekwencjonowania, a także poprzez analizę większych delecji (utrata jednego lub więcej eksonów), które identyfikuje się za pomocą metod takich jak MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) lub ilościowy PCR krótkich fragmentów (QMPSF).

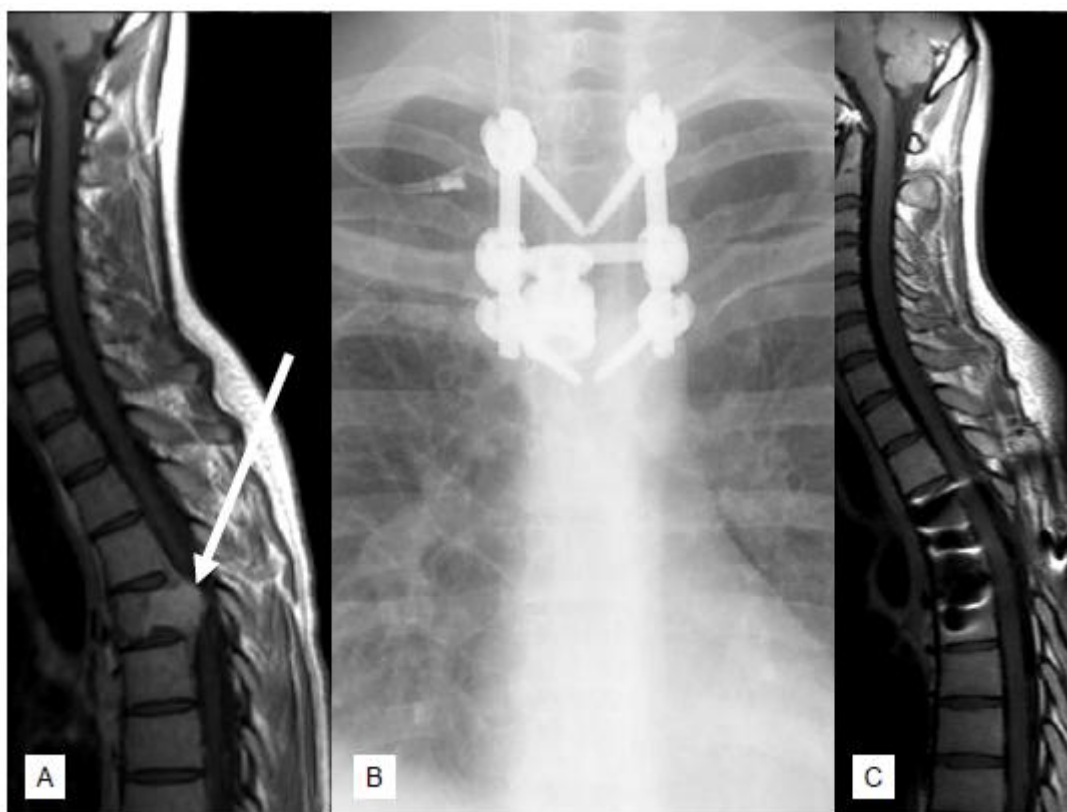


Rycina 59: 18-letni pacjent z mutacją SDHB z guzem chromochłonnym zlokalizowanym w okolicy pęcherza moczowego. Pięcioletni wywiad napadowych wzrostów ciśnienia tętniczego najczęściej po oddaniu moczu. Guz został wykryty przypadkowo podczas badania urologicznego. Operacja endoskopowa zakończyła się sukcesem bez konieczności otwierania pęcherza moczowego.



Rycina

60: 45-letni pacjent z mutacją SDHB z guzem chromochłonnym klatki piersiowej. ^{18}F [DOPA-PET (A) i MRI (B, C). Guz wzmacnia się intensywnie po podaniu kontrastu. Udana operacja endoskopowa.



Rysunek 61: 28-letni pacjent z mutacją *SDHB* i złośliwym guzem chromochłonnym. A: Przerzut do kości (strzałka) – trzon kręgu kręgosłupa. Krąg został usunięty i zastąpiony sztucznym kręgiem tytanowym (B, C) bez uszkodzenia nerwów lub zmniejszenia wysokości ciała.

W zespole PGL4, związanym z mutacjami w genie *SDHB*, guz chromochłonny najczęściej lokalizuje się w nadnerczach i zazwyczaj występuje jako pojedyncza zmiana. Zgodnie z danymi z Freiburg International Pheochromocytoma-Glomus Tumor Registry, spośród ponad 200 pacjentów z mutacjami w tym genie około dwie trzecie miało guzy chromochłonne lub paraganglioma zlokalizowane w obrębie głowy i szyi, z czego połowa w obrębie kłębka szyjnego. Pozostała jedna trzecia pacjentów to nosiciele mutacji, którzy nie rozwinęli choroby. Wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosił od 15 do 70 lat, a średnia wynosiła około 40 lat, przy równym występowaniu choroby u obu płci. Guz

chromochłonny stwierdzono u około 50% pacjentów, z których jedna trzecia miała guzy zlokalizowane w nadnerczach, a reszta guzy pozanadnerczowe, najczęściej w jamie brzusznej. Zmiany mnogie występowały u około 10% pacjentów, a 10% guzów było zlokalizowanych w klatce piersiowej.

Złośliwe guzy chromochłonne lub paraganglioma stwierdzono u około jednej trzeciej pacjentów z zespołem PGL4. Mutacje w genie *SDHB* wiążą się również ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka nerki. Dlatego podczas rutynowych badań obrazowych jamy brzusznej u tych pacjentów szczególną uwagę należy zwrócić na ewentualne zmiany w obrębie nerek. Choć rak nerki nie należy do typowych objawów tego zespołu, mutacje *SDHB* mogą predysponować do jego wystąpienia.

Dziedziczenie PGL4 ma charakter autosomalny dominujący, co oznacza, że wystąpienie mutacji w jednym z dwóch alleli wystarcza do rozwoju choroby. Może ona dotyczyć obu płci i występować w każdym pokoleniu, co sprawia, że nosiciel mutacji ma 50% szans na jej przekazanie swojemu potomstwu. Pomimo niskiej penetracji choroby, co oznacza, że nie wszyscy nosiciele mutacji rozwijają objawy kliniczne, mutacja może być przekazywana przez kolejne pokolenia. Brak wywiadu rodzinnego w wielu przypadkach może wynikać z faktu, że u części nosicieli objawy pojawiają się dopiero w późniejszym wieku lub nie występują wcale, co może utrudniać identyfikację choroby w rodzinie.”

Przypadki chorych z zespołem PGL4 przedstawiono na rysunkach 59-61.

Tabela z mutacjami genu *SDHB* wykrytymi w laboratorium we Freiburgu znajduje się w rozdziale 23.

Profilaktyczne badania lekarskie u pacjentów z zespołami PGL1 i PGL4

Profilaktyka w przypadku zespołów PGL1 i PGL4 odgrywa kluczową rolę, ponieważ umożliwia wczesne wykrycie guzów chromochłonnych i paraganglioma. Wszyscy nosiciele mutacji (z wyjątkiem dzieci kobiet nosicielek mutacji SDHD i SDHAF2) powinni przechodzić regularne badania lekarskie w celu monitorowania rozwoju ewentualnych zmian.

Standardowy program diagnostyczny obejmuje:

1. MRI/CT głowy i szyi
2. MRI/CT klatki piersiowej
3. MRI/CT jamy brzusznej, w tym miednicy
4. Badanie poziomu katecholamin lub metanefryn w osoczu lub w 24-godzinnej zbiorce moczu

W zależności od indywidualnej sytuacji, program diagnostyczny może być modyfikowany.

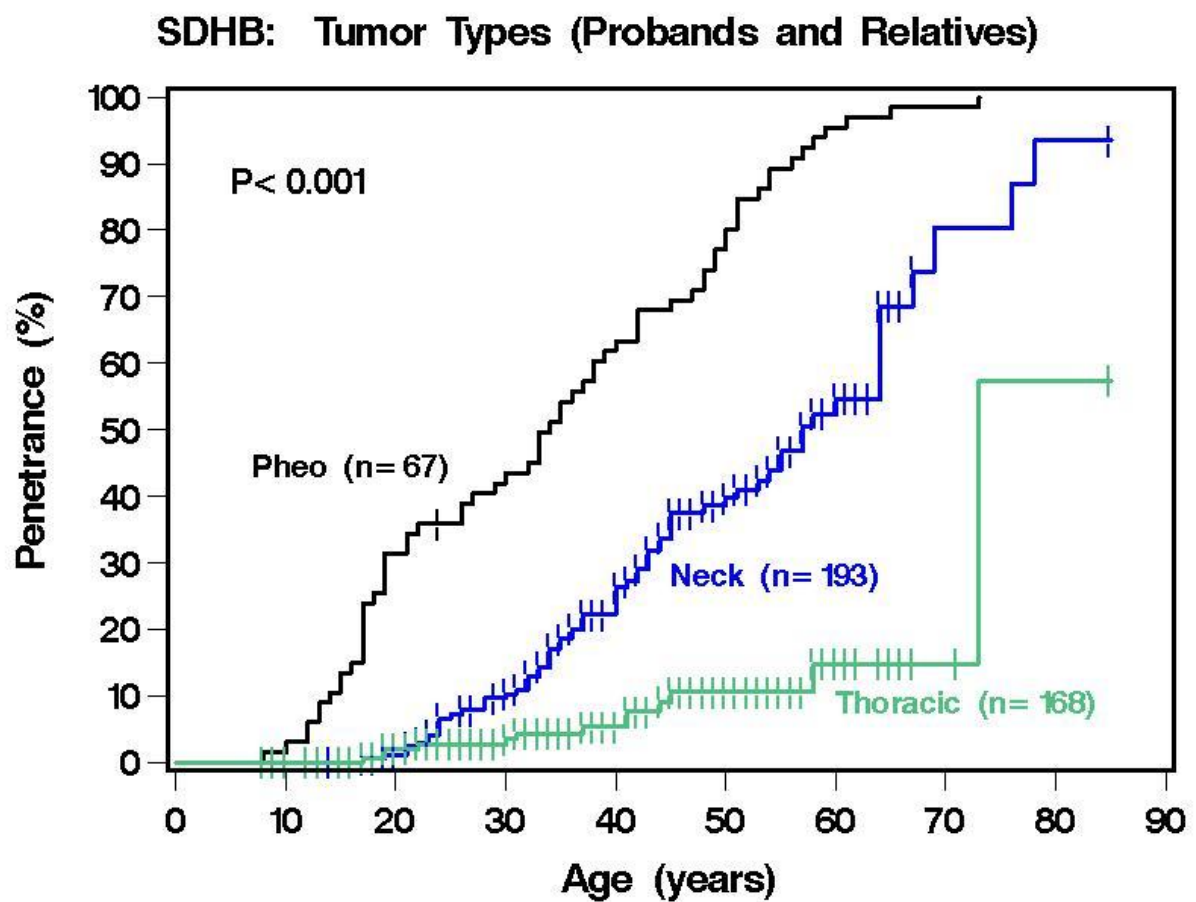
W niektórych przypadkach badania medycyny nuklearnej, takie jak scyntygrafia z użyciem [123I] MIBG, [18F]-DOPA lub Octreoscan, mogą stanowić alternatywę dla MRI/CT, choć warto zaznaczyć, że ich czułość jest niższa.

U nosicieli mutacji genu SDHC profilaktyka powinna przede wszystkim obejmować badania w obrębie głowy i szyi, gdyż to tam najczęściej występują paraganglioma.

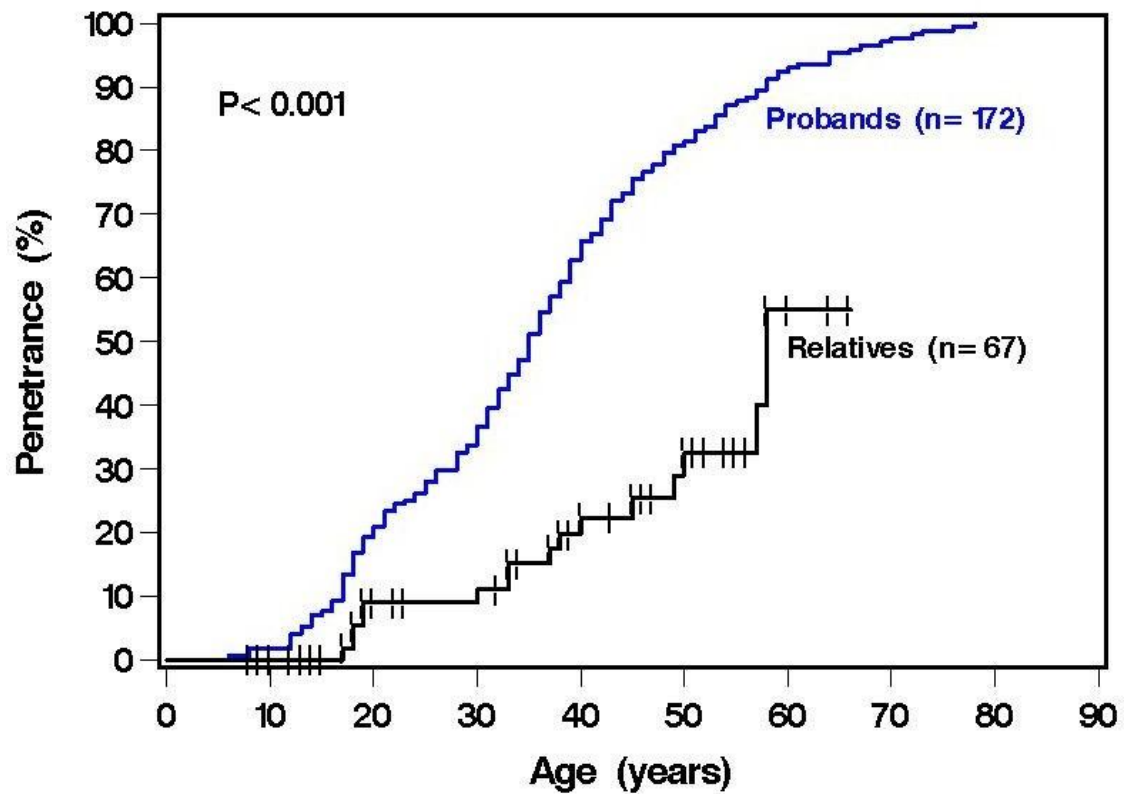
Badania innych partii ciała można ograniczyć, ponieważ zmiany poza tym obszarem są rzadko spotykane.

Warto również zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia objawów (penetracja choroby) różni się w zależności od rodzaju mutacji i lokalizacji guzów. Dane z European-American

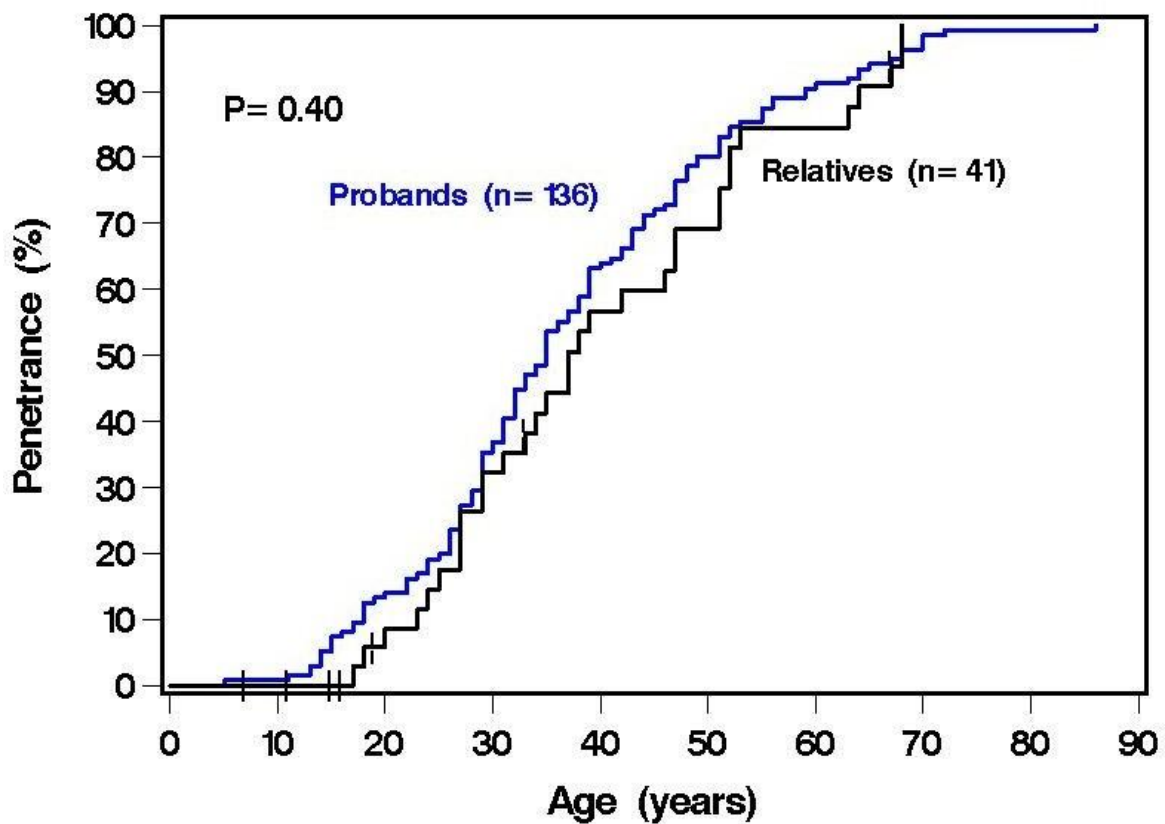
Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry (ryc. 62) wskazują, że penetracja jest wyższa w przypadku mutacji genu SDHD w porównaniu z genem SDHB.



SDHB, All Tumors: Probands versus Relatives



SDHD: Probands versus Relatives



Rysunek 62 Penetracja choroby związana z wiekiem u pacjentów z mutacjami w genach SDHB i SDHD

A: Obliczenie ryzyka wystąpienia guzów chromochłonnych nadnerczy, przyzwojaków głowy i szyi oraz przyzwojaków pozanadnerczowych jamy brzusznej u osób z mutacją SDHB. Do 50. roku życia u około 75% nosicieli r o z w i n ę ł y się guzy jamy brzusznej, u około 40% guzy głowy i szyi, a u około 10% guzy klatki piersiowej.

B: Oszacowanie ryzyka dla objawowych pacjentów z mutacjami SDHB, którzy byli pierwszymi w danej rodzinie (probands) i ich krewnych nosicieli mutacji (relatives). Do wieku 50 lat u 80% probantów stwierdzono paraganglioma/pheochromocytoma, ale tylko u 30% krewnych.

C: Oszacowanie ryzyka dla objawowych pacjentów z mutacjami SDHD, którzy byli pierwszymi w danej rodzinie (probands) i ich krewnych nosicieli mutacji SDHS (relatives). Ryzyko zachorowania na nowotwory jest takie samo dla probantów i ich krewnych.

Obserwacja odległa pacjentów z PGL1 i PGL4

Po operacji u pacjentów z mutacjami w genach SDHB lub SDHD należy uzupełnić diagnostykę, która w ramach standardowego programu profilaktycznego nie została przeprowadzona przed zabiegiem. Ponadto, pacjenci z zespołem PGL wymagają regularnego monitorowania, przy czym częstotliwość i zakres badań kontrolnych mogą się różnić w zależności od ośrodka leczącego.

Aktualnie zaleca się następujące podejście:

Pacjenci z PGL1:

Początkowo powinni przechodzić coroczną kontrolę obejmującą pełen program

profilaktyczny. Jeśli nie stwierdza się patologicznych zmian, odstępy między badaniami kontrolnymi mogą zostać wydłużone do 3 lat.

Pacjenci z PGL4:

W tym zespole częstotliwość kontroli należy ustalać indywidualnie (np. co rok lub rzadziej), ponieważ pacjenci z PGL4 są obciążeni wyższym ryzykiem rozwoju złośliwej postaci choroby oraz raka nerki. Z drugiej strony, choroba charakteryzuje się niską penetracją, co oznacza, że nowe zmiany mogą nie pojawiać się przez wiele lat. Często obserwuje się również, że ujawnieni podczas badania rodzin nosiciele mutacji pozostają wolni od choroby nawet w zaawansowanym wieku. Dlatego trzyletnie odstępy między badaniami obrazowymi wydają się być wystarczające.

Pacjenci z PGL2 i PGL3:

Zespoły PGL2 i PGL3 występują bardzo rzadko, co skutkuje ograniczonym doświadczeniem w zakresie badań profilaktycznych. W przypadku PGL2 opisano do tej pory jedynie jedną rodzinę. U pacjentów z PGL3, po potwierdzeniu mutacji w genie SDHC, rekomenduje się wykonanie badań obrazowych – radiologicznych lub z zastosowaniem technik izotopowych – obejmujących głowę i szyję, klatkę piersiową oraz jamę brzuszną. Ze względu na sporadyczne występowanie w tym zespole mnogich guzów oraz nowotworów złośliwych, badania kontrolne co trzy lata wydają się wystarczające.

20. NOWE GENY PREDYSPONUJĄCE DO DZIEDZICZNYCH POSTACI GUZA CHROMOCHŁONNEGO.

Dziedziczną postać choroby należy przede wszystkim podejrzewać u pacjentów z guzem chromochłonnym lub paraganglioma głowy i szyi w przypadku:

- występowania pozytywnego wywiadu rodzinnego,
- obecności mnogich guzów,
- młodego wieku w momencie diagnozy (poniżej 20. roku życia).

W latach 2009–2011 opisano cztery nowe geny predysponujące: SDHAF2 (SDH5), SDHA, TMEM127 i MAX. Obecnie zidentyfikowano ponad 20 genów związanych z predyspozycją do rozwoju pheochromocytoma/paraganglioma, a szacuje się, że ponad 40% przypadków ma podłoże genetyczne. Do nowych genów związanych z tymi nowotworami zalicza się m.in. EPAS1, FH, MEN1, KIF1B, EGLN1, HIF2A, IDH1, HRAS, ATRX, MAML3 i inne.

Pomimo postępu w diagnostyce genetycznej, nadal istnieją pacjenci, u których – mimo klinicznych cech wskazujących na dziedziczną postać choroby – nie udało się zidentyfikować patogennych mutacji germinalnych. Może to sugerować, że lista genów predysponujących wciąż nie jest kompletna.

21. MUTACJE, KOD GENETYCZNY

Tło genetyczne

Genetyka molekularna koncentruje się na identyfikacji zmian w genach odpowiedzialnych za dziedziczne predyspozycje, które są przyczyną choroby. Proces ten rozpoczyna się od wyboru genów kandydujących, które następnie poddawane są analizie pod kątem obecności mutacji. Wykrycie mutacji pozwala odpowiedzieć na pytanie, dlaczego u danego pacjenta doszło do rozwoju nowotworu. Dzięki temu możliwe jest wdrożenie odpowiedniej profilaktyki u nosicieli tych mutacji, zanim choroba stanie się objawowa.

Po identyfikacji mutacji pacjenci powinni zostać szczegółowo poinformowani o wynikach, w tym o zagrożeniach związanych z genotypem, jego wariantami oraz penetracją zależną od wieku. Kluczowym wyzwaniem dla przyszłej medycyny prewencyjnej pozostaje opracowanie programów badań klinicznych, które określą odpowiednie metody monitorowania oraz optymalne odstępy czasowe pomiędzy badaniami kontrolnymi .

Poniższe informacje wyjaśnią podstawy genetyki człowieka i rolę mutacji.

Chromosomy

U wszystkich organizmów informacja genetyczna – czyli informacja o ich budowie i funkcjonowaniu – zawarta jest w DNA, **kwasy deoksyrybonukleinowym**. Poszczególne odcinki DNA, zwane genami, zawierają instrukcje dotyczące budowy białek komórkowych i różnych procesów przebiegających w komórce.

Geny znajdują się w chromosomach, które są zorganizowanymi strukturami zbudowanymi z DNA oraz białek histonowych. U człowieka liczba chromosomów wynosi 46, w tym 44 autosomy i 2 chromosomy płci. Chromosomy płci oznaczane są literami X i Y. Kobiety posiadają w swoich komórkach somatycznych 44 autosomy i 2 chromosomy X, natomiast mężczyźni – 44 autosomy, jeden chromosom X i jeden Y.

Chromosomy są ponumerowane według ich wielkości – największy nosi numer 1. Podczas barwienia (np. z użyciem barwnika Giemsy) chromosomy uwidaczniają się w postaci charakterystycznych prążków. Prążki te, wraz z ich subprążkami (widocznymi przy wyższej rozdzielczości mikroskopu), są numerowane od centromeru w kierunku końców ramion.

Chromosomy składają się z:

- centromeru – zwężonego obszaru, który łączy dwie chromatydy i umożliwia połączenie chromosomu z wrzecionem podziałowym podczas mitozy,
- ramienia krótkiego (oznaczanego literą p),
- ramienia długiego (oznaczanego literą q).

Lokalizacja genu na chromosomie zapisywana jest za pomocą numeru chromosomu, ramienia oraz numeru prążka. Na przykład zapis 11q23 oznacza: chromosom 11, ramię długie (q), prążek 23.

DNA i aminokwasy

Cząsteczka DNA (kwasu deoksyrybonukleinowego) składa się z dwóch nici, które są równoległe, odległe od siebie w stałym stopniu i spiralnie skręcone, tworząc kształt podwójnej helisy. Nici te są połączone naprzemiennie ułożonymi resztami fosforanowymi i cukrowymi.

Podstawową jednostką budulcową DNA jest nukleotyd. Każdy nukleotyd składa się z:

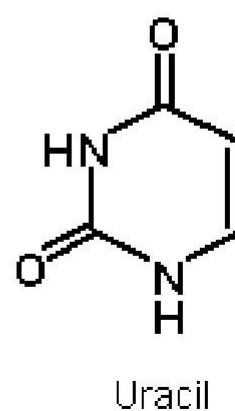
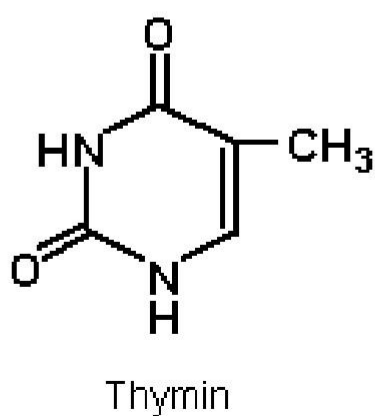
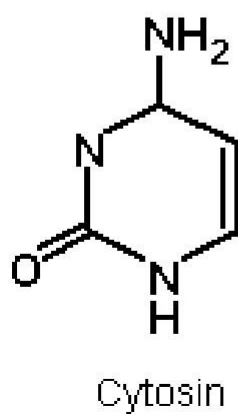
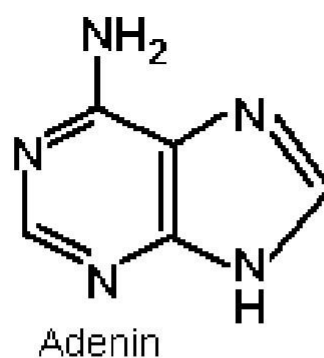
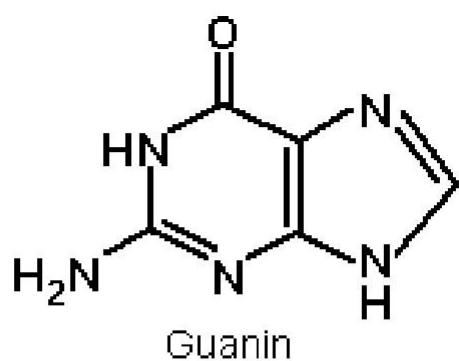
- cukru – deoksyrybozy,
- reszty kwasu fosforowego,
- jednej z czterech zasad azotowych: adeniny (A), cytozyny (C), guaniny (G) i tyminy (T).

Sekwencja oraz liczba nukleotydów w DNA determinują kolejność aminokwasów w białku, a tym samym jego strukturę i funkcję. W ludzkim DNA zakodowane są sekwencje dla dwudziestu podstawowych aminokwasów.

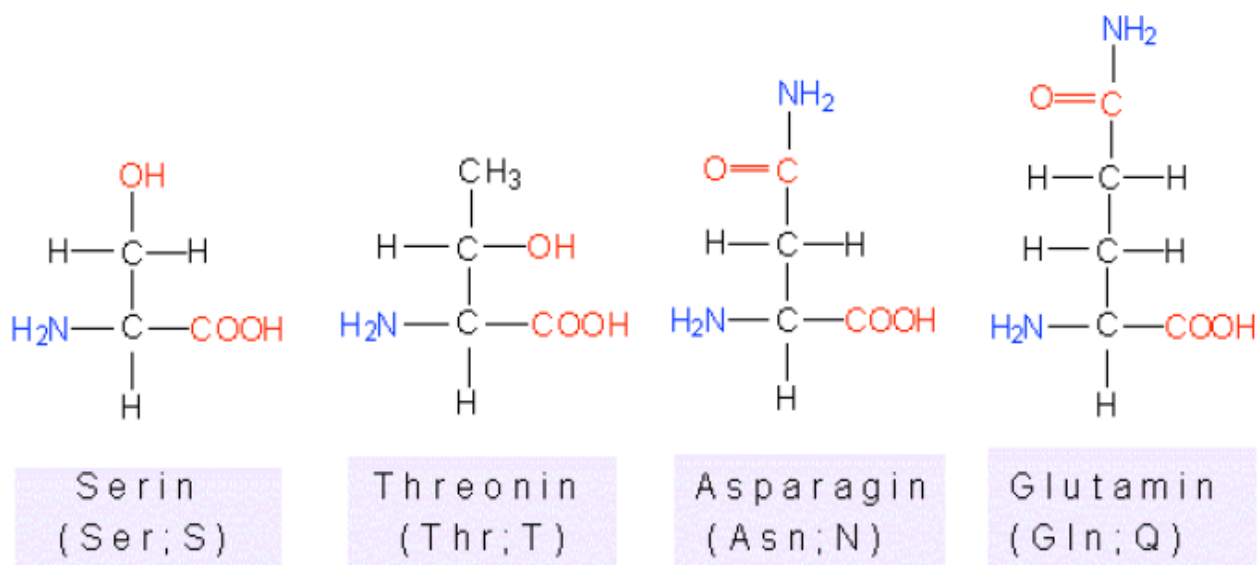
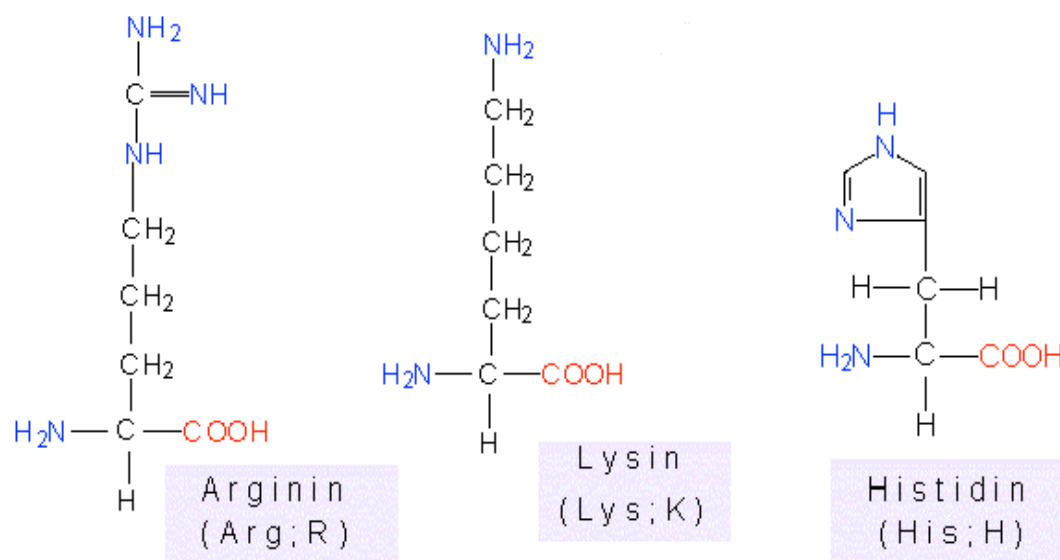
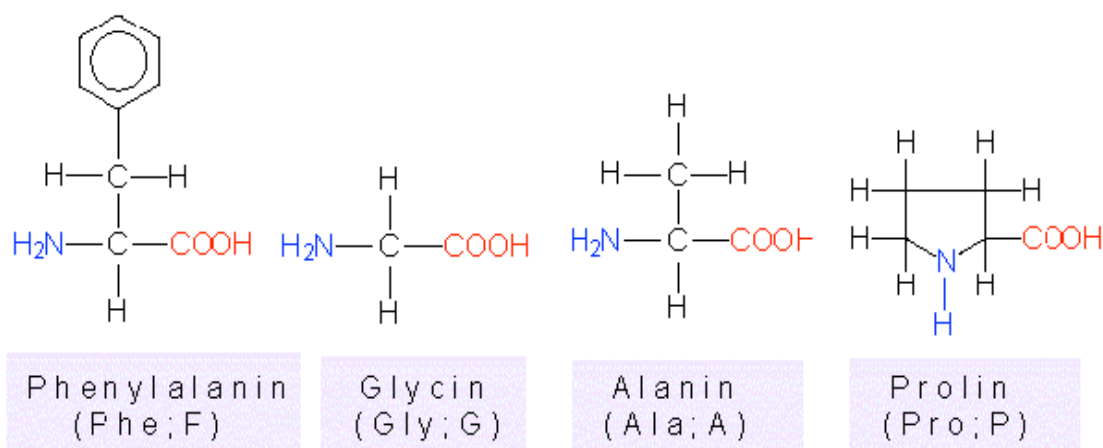
Struktura chemiczna aminokwasów została przedstawiona na odpowiednim schemacie (rysunek 65).

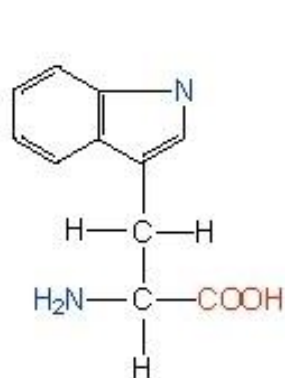
Skrótowe nazwy aminokwasy są przedstawione w Tabeli 7.

Trzy nukleotydy tworzą tzw. kodon, który koduje jeden aminokwas. Liczba i kolejność ułożenia nukleotydów w genach decydują o zawartych w nich instrukcjach syntezy różnych białek. Zasady odczytywania tego szyfru określa się mianem kodu genetycznego..

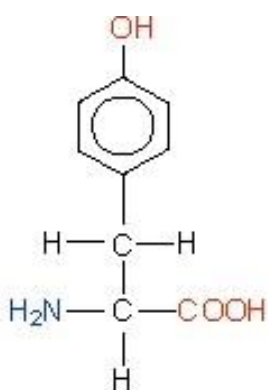


Rysunek 64: Zasady DNA: Adenina (A), cytozyna (C), guanina (G) i tymina (T). Tymina jest zastąpiona przez Uracyl (U) w RNA.

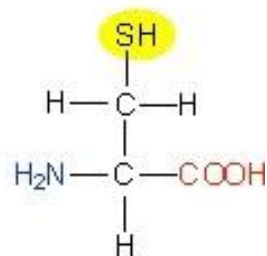




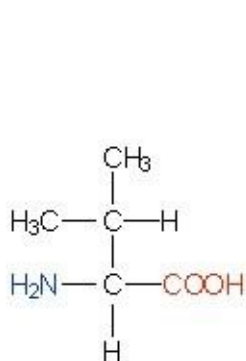
Tryptophan
(Trp; W)



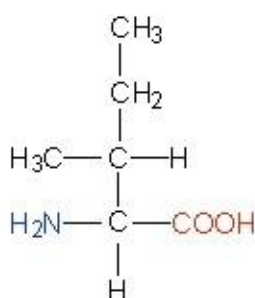
Tyrosin
(Tyr; Y)



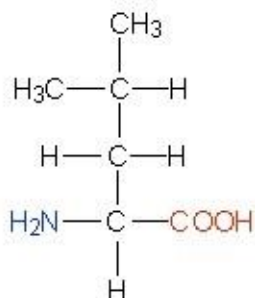
Cystein
(Cys; C)



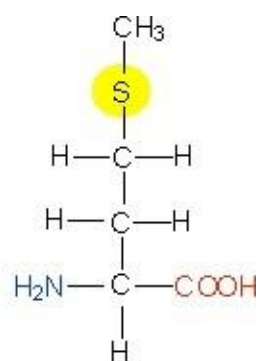
Valin
(Val; V)



Isoleucin
(Ile; I)



Leucin
(Leu; L)



Methionin
(Met; M)

Rysunek 65: Struktura chemiczna aminokwasów.

Tabela 7: Skróty nazw aminokwasów

Aminokwas	Kod 3-literowy	Kod 1-literowy
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Kwas asparaginowy	Asp	D
Asparagina	Asn	N
Cysteina	Cys	C
Glutamina	Glu	E
Kwas glutaminowy	Gln	Q
Glicyna	Gly	G
Izoleucyna	Ile	I

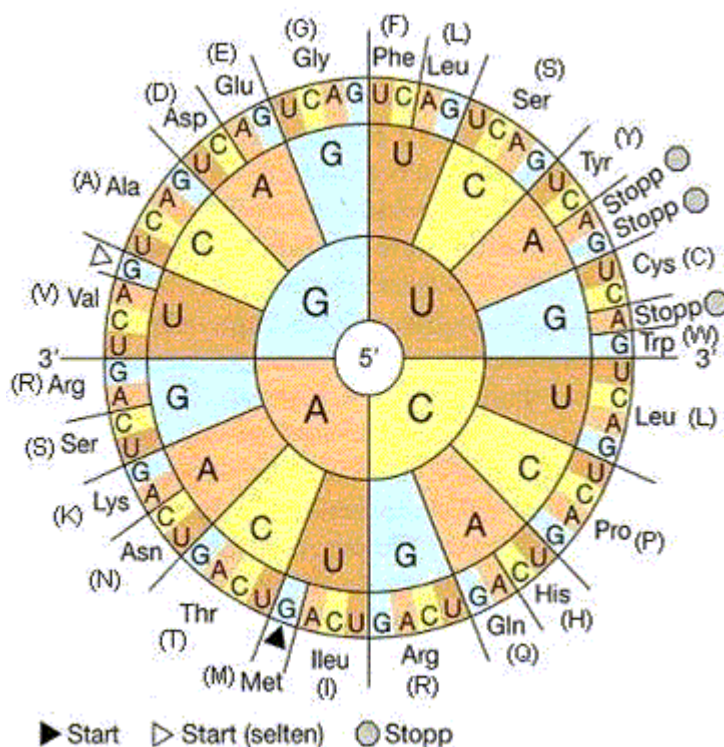
Histydyna	His	H
Leucyna	Leu	L
Lizyna	Lys	K
Metionina	Met	M
Feniloalanina	Phe	F
Proline	Pro	P
Seryna	Ser	S
Treonina	Thr	T
Tryptofan	Trp	W
Tyrozyna	Tyr	Y
Walina	Val	V

Kod genetyczny

„Instrukcja budowy białek”, czyli kod genetyczny, stanowi fundament współczesnych badań nad genetyką człowieka oraz ma kluczowe znaczenie dla wielu kwestii biologicznych i medycznych. Zmiany w kodzie genetycznym mogą prowadzić do powstawania nieprawidłowych białek, a nawet najmniejsze modyfikacje mogą mieć poważne konsekwencje kliniczne. Kod genetyczny jest określony przez sekwencję zasad w DNA. Na przykład, trzy zasady - ATC, TCC lub GGG - kodują jeden aminokwas (AA). Zasady A, T, C i G mogą tworzyć teoretycznie 64 różne kombinacje trzech zasad, tzw. triplety. Wyjaśnia to, dlaczego istnieje znacznie więcej tripletów niż 20 aminokwasów.

Kod genetyczny zawiera również informacje o początku i końcu białka. Początek oznaczony jest aminokwasem metioniną, który jest kodowany przez kodon ATG. Zakończenie białka jest sygnalizowane przez tzw. kodony stop: TGA (zwany także „opal”), TAA („ochra”) oraz TAG („bursztyn”). W związku z tym dostępnych jest 60 tripletów dla pozostałych 19 aminokwasów. Oznacza to, że te same aminokwasy mogą być kodowane przez różne triplety. Zjawisko to, w którym niektóre aminokwasy są

kodowane przez kilka tripletów, nazywane jest degeneracją kodu genetycznego (Rysunek 66).



Rysunek 66: Kod genetyczny. Zasady RNA są wpisane w kolorowe obszary. Triplety są o d c z y t y w a n e od środka na zewnątrz. Na przykład triplet CAC koduje aminokwas histydynę (kod trzyliterowy: His, kod jednoliterowy: H). Aminokwasy są wpisane w zewnętrzny okrąg z ich trzy- i jednoliterowymi kodami. Ponieważ uracyl (U) jest obecny w RNA zamiast tyminy (T) w DNA, wszystkie U powinny być tłumaczone na T w DNA. Skróty aminokwasów znajdują się również w tabeli 7. Z: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 za uprzejmą zgodą wydawcy (pełne odniesienie znajduje się w sekcji Piśmiennictwo).

DNA, RNA, eksony, introny, promotor

Genomowe DNA to materiał genetyczny obecny w jądrze komórkowym eukariontów, a także w niewielkich ilościach w mitochondriach. Białe krwinki (leukocyty), które zawierają jądro, również posiadają genomowe DNA. To DNA stanowi podstawę testów genetycznych, które mogą być wykonywane na próbkach krwi. Informacje potrzebne do syntezy białek muszą być przeniesione z jądra komórkowego do innych struktur w komórce. W tym celu genomowe DNA jest transkrybowane na RNA (kwas rybonukleinowy) w sposób komplementarny. RNA przenosi te informacje poza jądro, dlatego nazywane jest także „informacyjnym” RNA (mRNA), a w cytozolu bierze udział w procesie syntezy białek. RNA zawiera uracyl (U) zamiast tyminy (T).

Geny składają się z kilku większych segmentów DNA o określonych cechach strukturalnych. Segmenty te nazywane są promotorami, eksonami i intronami. Większość genów składa się z kilku eksonów, a tym samym kilku intronów. Zarówno eksony jak i introny są ponumerowane. Promotor jest odpowiedzialny za włączanie i wyłączanie genu. Pierwszy ekson zaczyna się głównie od kodonu start (ATG=metionina). Ostatni ekson kończy się kodonem stop (TGA, TAA lub TAG). Tylko eksony zawierają informacje potrzebne do złożenia określonego białka. Znaczenie intronów jest w dużej mierze nieznane. mRNA jest „tłumaczeniem” DNA wszystkich eksonów danego genu. Informacje ze wszystkich eksonów muszą zostać połączone w jedną całość. Proces ten nazywany jest „splicingiem”. Miejsce splicingu znajduje się na początku i na końcu każdego intronu. Te miejsca splicingu składają się z dwóch nukleotydów (2 zasady plus reszta cukrowa i fosforanowa): cytozyny i guaniny (CG) na początku każdego intronu oraz adeniny i guaniny

(AG) na końcu każdego intronu. Gdybyśmy chcieli „przetłumaczyć” mRNA z powrotem na DNA, otrzymamy DNA zawierające tylko informacje kodujące, które jest również nazywane cDNA (komplementarne DNA). cDNA wszystkich znanych genów można znaleźć w specjalnych bazach danych w Internecie.

Wariacje DNA i ich wykrywanie w obrębie cDNA i kodonów

Kolejność zasad nukleotydowych nazywana jest **sekwencją**, a analiza ich układu i identyfikacja zmian określana jest jako **sekwencjonowanie**. Badanie to służy do identyfikacji prawidłowej sekwencji lub wykrycia zmian (tzw. „wariacji”). Prawidłowa sekwencja często określana jest mianem „**typu dzikiego**” (wild-type). W przypadku wykrycia zmiany w sekwencji, należy dokładnie określić jej lokalizację. W tym celu stosuje się numerację zasad cDNA.

Zasady nomenklatury genetycznej

W nomenklaturze stosuje się następujący zapis:

- Nazwa genu,
- „c.” dla zasad cDNA,
- Numer zasady,
- Prawidłową zasadę,
- Symbol „>” dla substytucji,
- Wykrytą zasadę.

Przykład: **VHL c.505T>C** oznacza, że w genie *VHL* tymina w pozycji 505 cDNA została zastąpiona cytozyną.

Zmiany wpływające na miejsce splicingu

Jeśli zmiana dotyczy miejsca splicingu, zapis uwzględnia numerację ostatniej zasady eksonu lub pierwszej zasady intronu oraz dodatkowe oznaczenie pozycji (+1, +2, -1, -2).

Przykład: **VHL c.676+2T>G** oznacza, że w genie *VHL* druga zasada miejsca splicingu (po zasadzie 676 cDNA) została zmieniona z tyminy na guaninę.

Opis zmian w białku

Numeracja kodonów w cDNA odpowiada numeracji aminokwasów w białku. W zapisie mutacji na poziomie białka stosuje się następujący format:

- „p.” dla białka,
- Skrót (jedno- lub trzyliterowy) dla prawidłowego aminokwasu,
- Numer aminokwasu,
- Nowy aminokwas.

Przykład: **VHL p.A103L** oznacza, że w białku *VHL* alanina w pozycji 103 została zastąpiona leucyną. Zapis **VHL p.Ala103Leu** oznacza to samo.

Rodzaje zmian zasad i ich konsekwencje na poziomie białka

1. Zmiana aminokwasu

Przykład: TGC > TCC (zamiana cysteiny na serynę; **p.Cys55Ser**).

2. Kodon stop

Przykład: TGC > TGA (zamiana cysteiny na kodon stop; **p.Cys55X**).

3. Brak zmiany aminokwasu

Przykład: TGC > TGT (cysteina pozostaje cysteiną; **p.Cys55Cys**).

Mutacje i polimorfizmy

Termin „mutacja” nie jest używany w sposób konsekwentny. W tej broszurze oraz w powszechnym użyciu określenie to odnosi się do takich zmian w genie, które prowadzą do choroby. Neutralne terminy, takie jak „wariacja” lub „wariant”, pozwalają na rozróżnienie mutacji od polimorfizmów, czyli zmian w DNA, które nie powodują patologii.

Spektrum mutacji

Mutacje obejmują szerokie spektrum zmian w DNA. Mogą to być:

- **Substytucje** pojedynczych zasad,
- **Delecje** (utrata dużych regionów DNA),
- **Złożone rearanżacje DNA** (np. przesunięcia, odwrócenia sekwencji).

Zmiany DNA uznawane za patogenne

Za patogenne uznaje się zmiany DNA takie jak:

- **Kodon stop** – zmiana prowadząca do przedwczesnego zakończenia syntezy białka,
- **Małe delecje (utrata części DNA)** w obrębie eksonu,
- **Małe insercje** – wprowadzenie dodatkowego materiału genetycznego,
- **Duże delecje** obejmujące jeden lub więcej eksonów,
- **Rearanżacje genu** – złożone zmiany strukturalne genu.

Mutacje punktowe

Większość mutacji to tzw. mutacje punktowe (*missense*), które:

1. Prowadzą do zmiany aminokwasu w białku,
2. Powodują powstanie kodonu stop.

Nie istnieją uniwersalne kryteria, które jednoznacznie określałyby, kiedy wariant typu missense można uznać za patogenny.

Metody oceny patogenności wariantów

Istnieje kilka podejść pozwalających ocenić, czy dana zmiana DNA jest patogenna:

1. **Analizy in silico**

Korzystanie z oprogramowania, które prognozuje charakter wariantu, określając, czy jest on patogenny czy neutralny.

2. **Konserwatywność sekwencji DNA**

Sekwencje DNA, które są wysoce konserwatywne (identyczne u różnych gatunków), wskazują na ich istotne znaczenie biologiczne. Wariant wpływający na takie sekwencje ma większe prawdopodobieństwo bycia patogennym.

3. **Analiza kosegregacji**

Badanie, czy określony wariant występuje jednocześnie z chorobą w danej rodzinie.

4. **Badania populacyjne**

Sprawdzanie obecności wariantu DNA w próbkach krwi osób zdrowych w celu określenia jego częstotliwości i potencjalnego znaczenia.

W niniejszej broszurze autor klasyfikuje mutacje na dwie główne grupy:

- Mutacje skracające – prowadzące do skrócenia białka,

- Mutacje nieskracające – niepowodujące skrócenia białka.
-

Mutacje skracające

- **Mutacje kodonu stop**

Polegają na zmianie pojedynczego nukleotydu, która powoduje zamianę kodonu aminokwasowego na jeden z kodonów stop: TAA (ochra), TAG (bursztyn) lub TGA (opal). Kodony stop są oznaczane symbolem „X”.

Przykład: **Cys13X** – białko zostaje skrócone po 12. aminokwasie (cysteina).

- **Mutacje miejsca splicingowego**

Najczęściej dotyczą zamiany jednego nukleotydu w pozycji +1 lub +2 po eksonie albo -1 lub -2 przed kolejnym eksonem.

Przykład: **gen X c.553+2T>G**:

- c.553+2 – to miejsce w genie, które znajduje się 2 nukleotydy po końcu eksonu, czyli na początku intronu (miejsce bardzo ważne dla prawidłowego splicingu).
- T>G – oznacza, że zasada T (tymina) została zastąpiona przez G (guanina).
- .

- **Mutacje z przesunięciem ramki odczytu (frameshift)**

Występują w wyniku insercji lub delecji nukleotydów w liczbie niepodzielnej przez trzy (np. 1, 2, 4, 5, 7). Zmiana taka powoduje przesunięcie ramki odczytu, co prowadzi do powstania nowego kodonu stop.

Przykład: insercja nukleotydu A w pozycji 5 zmienia sekwencję DNA z:

ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG na ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G.

Kodon 6 zmienia się na TAA, który jest kodonem stop.

Zapis mutacji na poziomie białka: **p.Leu2Tyrfs6X** – aminokwas leucyna w pozycji

2 zostaje zamieniona na tyrozynę (przez przesunięcie ramki), a kodon 6 staje się kodonem stop (X).

- **Duże delecje i rearanżacje**

Obejmują utratę większych fragmentów DNA lub złożone zmiany w strukturze genu. Takie mutacje zazwyczaj powodują skrócenie białka.

- **Insercje lub delecje całych kodonów**

Są stosunkowo rzadkie i ich wpływ na rozwój chorób nie jest w pełni wyjaśniony, choć zakłada się, że mogą być patogenne.

Mutacje nieskracające (missense)

Mutacje typu missense polegają na zamianie jednego aminokwasu na inny w wyniku zmiany pojedynczego nukleotydu (mutacja punktowa). Czasami mogą obejmować dwie lub trzy zasady.

Przykłady:

- **RET p.C634W** – mutacja w genie *RET*,
- **VHL p.Y98H** – mutacja w genie *VHL*.

Kosegregacja i patogenność

Aby wariant missense mógł zostać uznany za patogeny, muszą być spełnione dwa kryteria:

1. Mutacja występuje wyłącznie u osób chorych w danej rodzinie (kosegregacja).
2. Mutacja nie występuje u zdrowych dawców krwi.

Mutacje missense są zazwyczaj odpowiedzialne za rozwój choroby, gdy wpływają na kluczowe regiony białka lub wykazują kosegregację z chorobą.

22. KRYTERIA JAKOŚCI DLA OŚRODKÓW LECZENIA GUZA CHROMOCHŁONNEGO I PARAGANGLIOMA

Pacjenci z guzem chromochłonnym i paraganglioma powinni być leczeni w ośrodkach medycznych posiadających specjalistyczne doświadczenie w tej dziedzinie. Nie wystarczy, aby lekarze znali informacje przedstawione w niniejszej broszurze – równie istotne jest ich szerokie doświadczenie praktyczne.

Ponieważ choroba ta jest rzadka, liczba nowo diagnozowanych przypadków w ciągu roku jest stosunkowo niewielka. Przyjmuje się, że ośrodek powinien diagnozować co najmniej 10 pacjentów z guzem chromochłonnym rocznie, jednak nie wszystkie nawet duże placówki spełniają ten warunek. Budzi to obawy pacjentów, którzy mogą trafić do ośrodków z niewielkim doświadczeniem w leczeniu tej choroby.

Kompleksowe badania profilaktyczne powinny obejmować diagnostykę molekularną oraz konsultacje specjalistyczne. Nowoczesne metody analizy wymagają dostępu do wyspecjalizowanych laboratoriów, poradnictwa genetycznego oraz wsparcia klinicznego w ramach medycyny prewencyjnej. Pacjenci z pewnością docenią leczenie zgodne z tymi wytycznymi i będą skłonni podróżować na większe odległości, aby uzyskać opiekę w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Dlatego odpowiednie leczenie pacjentów z guzem chromochłonnym w zintegrowanych, interdyscyplinarnych centrach medycznych jest zalecane i powinno stać się standardem opieki w przyszłości.

23. TABELE MUTACJI WYKRYTYCH W LABORATORIUM WE FREIBURGU

W poniższych tabelach wymieniono mutacje genów RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC i SDHD. Mutacje zostały zidentyfikowane w laboratorium w Uniwersytecie Medycznym we Freiburgu i są związane z guzem chromochłonnym lub paraganglioma głowy i szyi

.

Mutacja	Aminokwas	Exon	Lokalizacja
NF1 c. 61-1 G>A	Splicing	2	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 1062+2 T>C	Splicing	7	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 ok. 1580 del C	T527LfsX29	10c	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 2409+1 G>C	Splicing	15	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 5537+1 G>T	Splicing	29	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 6641+1 G>A	Splicing	35	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 6858+2 T>C	Splicing	37	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	Nerwiakowłókniak skóry
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	Nerwiakowłókniaki skóry
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	Nerwiakowłókniaki skóry

Tabela 8: Wybrane mutacje genu NF1 zidentyfikowane w laboratorium we Freiburgu.

Mutacja NF1c.2849 ins TT była homozygotyczna.

Mutacja/kodon	Aminokwas	Exon	Powiązane zmiany/choroby
RET 609- 5 mutacji	C609R lub G lub S lub F	10	Rak rdzeniasty tarczycy HPT tylko dla C609S
RET 611- 3 mutacje	C611Y lub W lub F	10	Rak rdzeniasty tarczycy HPT tylko dla C611Y
RET 618- 6- mutacji	C618S lub R lub G lub Y lub F	10	Rak rdzeniasty tarczycy HPT tylko dla C618T
RET 620 -4 mutacje	C620R lub G lub S lub F	10	Rak rdzeniasty tarczycy HPT tylko dla C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Rak rdzeniasty tarczycy
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Rak rdzeniasty tarczycy, wygląd podobny jak w zespole Marfana, nerwiaki śluzówkowe

Tabela 9: Mutacje u pacjentów z mnogą gruczolakowatością wewnątrzwydzielniczą typu 2 i guzem chromochłonnym. Więcej informacji na temat mutacji w eksonie 10 można znaleźć w Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutacja według starej numeracji	Mutacja zgodnie z nową numeracją	Aminokwas	Exon	Opublikowane w Internecie	Pacjenci z pheo / całkowita liczba nosicieli mutacji we Freiburgu	Powiązane zmiany dla danych mutacji
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	brak
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	brak
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	brak
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	brak
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	—	”	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	”	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	brak

VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I

VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	brak
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	L'	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	''	Brak
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Wada łączenia	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	''	brak
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	L'	E, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	brak

VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	L'	E, K, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	"	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	I'	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Wada łączenia	2	*	L'	E, C, K, P

VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Wada łączenia	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	brak
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	L'	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	L'	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	brak
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P

T>A						
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	brak
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	I	E, C
Delecja VHL ekson 1	Delecja VHL ekson 1	Usunięcie	1		1/16	E, C, K, P, I
Delecja VHL ekson 1+2	Delecja VHL ekson 1+2	Usunięcie	1+2		1/8	E, C, K, P
Delecja eksonu 2 VHL	Delecja eksonu 2 VHL	Usunięcie	2		1/11	E, C, K, P
Delecja VHL	Delecja VHL	Usunięcie	1-3		1/55	E, C, K, P, I
Egzon 1-3	Egzon 1-3					
Delecja VHL ekson 2+3	Delecja VHL ekson 2+3	Usunięcie	2+3			E, C, K, P
Delecja VHL ekson 3	Delecja VHL ekson 3	Usunięcie	3			E, C, K, P, I

Tabela 10: Mutacje genu VHL zidentyfikowane w laboratorium we Freiburgu u pacjentów z guzem chromochłonnym.

Skróty dla guzów lub torbieli w innych narządach: E= guz oka, C= guz ośrodkowego układu nerwowego, K= guz jednej nerki, P= torbiele trzustki, I= guz komórek wysp trzustkowych.

*Mutacje, które zostały opublikowane w Internecie.

Autorzy opublikowali oddzielną broszurę dotyczącą mutacji VHLp.Y98H w języku niemieckim. Mutacje VHL można znaleźć na stronie : www.umd.be/VHL/.

Mutacja	Aminokwas	Exon	HGMD	LOVD	Lokalizacje
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Nadnercza, klatka piersiowa, HNP
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	HNP
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	nadnercza, HNP
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Nadnercza
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	Nadnercze, pozanadnerczowo JBM klatka piersiowa, HNP
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Nadnercze, HNP
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	Nadnercza
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Nadnercza
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	Nadnercza
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM
SDHB c. 421-2 A>G	Miejsce łączenia	4	+	+	Nadnercze, pozanadnerczowo JBM, klatka piersiowa, HNP
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Nadnercza
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	Nadnercza, HNP
SDHB c. 557+1 G>A	Miejsce łączenia	4	+	+	Nadnercza, HNP
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Nadnercza
SDHB c. 675-2 A>G	Miejsce łączenia	6	-	+	Nadnercza, HNP
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Nadnercza
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Nadnercza
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM

SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	Nadnercza,pozanadnerczowo JBM, HNP
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	Nadnercza, HNP
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	HNP
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	Nadnercza, HNP
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	HNP
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	Nadnercza
SDHB c. 899+1 G>A	Miejsce łączenia	7	+	+	Nadnercza,pozanadnerczowoJBM, HNP
SDHB Del Exon 1	Usunięcie	1	+	+	Nadnercza, pozanadnerczewo JBM, HNP
SDHB Duplikacja eksonu 3	Powielanie	3	+	+	Nadnercza, HNP

Tabela 11: Wybrane mutacje genu SDHB zidentyfikowane w laboratorium we Freiburgu.

Mutacje genów SDHx zostały opublikowane na stronie: www.umd.be/HGMD/ lub www.umd.be/LOVD/.

Lokalizacje: guzy są zlokalizowane wyłącznie w autonomicznym układzie nerwowym

Skróty: HNP (head and neck paraganglioma): Paraganglioma głowy i szyi

JBM – jama brzuszna i miednica mała.

Mutacja	Aminokwas	Exon	HGMD	LOVD	Lokalizacje
---------	-----------	------	------	------	-------------

Mutacja	Aminokwas	Exon	HGMD	LOVD	Lokalizacje
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	HNP
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	HNP
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	HNP
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	HNP
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	HNP
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	HNP
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	HNP
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	HNP
SDHC c. 218 ins A	Miejsce łączenia	4	+	+	HNP

Tabela 12: Wybrane mutacje genu SDHC zidentyfikowane w laboratorium we Freiburgu.

Mutacje grupy SDHx zostały opublikowane na stronie: www.umd.be/HGMD/ lub www.umd.be/LOVD/.

Lokalizacje: guzy są zlokalizowane wyłącznie w autonomicznym układzie nerwowym.

Skróty: HNP (head and neck paraganglioma): Paraganglioma głowy i szyi

SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	HNP
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM, klatka piersiowa, HNP
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM, klatka piersiowa, HNP
SDHD c. 36_37 del TG	A13Pfs X55	1	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM , HNP
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	HNP
SDHD c. 52+1 G>T	Miejsce łączy	"	-	-	Nadnercza
SDHD c. 52+2T>G	Miejsce łączy	"	+	+	Nadnercza, HNP
SDHD c. 53-2 A>G	Miejsce łączy	"	-	+	HNP
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM, klatka piersiowa, HNP
SDHD ok. 184^185 ins TC	A62Sfs X25	3	+	+	HNP
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	HNP
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	HNP
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM , klatka piersiowa, HNP
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	+	+	HNP
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	Nadnercza, HNP
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM
SDHD c. 370 del G	A124Pfs X11	4	+	+	HNP
SDHD c. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	Nadnercza, pozanadnerczowo JBM, klatka piersiowa, HNP
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	HNP

SDHD eksonu 1	Delecja	Duże usunięcia	1	+	-	HNP
SDHD eksonu 3	Delecja	Large deletions	3	+	-	HNP
SDHD eksonu 3+4	Delecja	Duże usunięcia	3+4	+	-	HNP

Tabela 13: Wybrane mutacje genu SDHD zidentyfikowane w laboratorium we Freiburgu.

Mutacje grupy SDHx zostały opublikowane na stronie: www.umd.be/HGMD/ lub www.umd.be/LOVD/.

Lokalizacje: guzy są zlokalizowane wyłącznie w autonomicznym układzie nerwowym.

Skróty: HNP (head and neck paraganglioma): Paraganglioma głowy i szyi

JBM – jama brzuszna i miednica mała.

24. WYBRANE REFERENCJE

Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mieszane zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej. JAMA 1980;244:1236-1237

Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung - Eine Patienten - orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien. e.V. 2010

Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. J Endourol. 2002 Apr;16(3):171-4.

Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol. 2005;23:8812-8

Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2005b Apr;90(4):2110-2116.

American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: Thyroid. 2009 Nov;19(11):1295

Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189.

Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug; 83 (8): 2944-2951.

Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b sierpień-listopad; 24 (3-4): 731-736.

Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H. ; Elkahloun, A.G.; Elkahloun, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:533-540.

Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182

Astuti D. Latif F. Dallol A. Dahia PL. Douglas F. George E. Skoldberg F. Husebye ES. Eng C. Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54

Averbuch SD, Steakley CS, Young RCea: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273

Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Phaeochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens*. 1994 Jan;8(1):69-70.

Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263.

Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.

Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112- 121.

Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81

Bausch B , Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M,

MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffle R, Koschker AC, Lohoefer F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhase J, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784-92

Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):366-72.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851

Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slaterry WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijger P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. In: Lancet Oncol. 2010;11:366-372

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clinic Proceedings 1983;58:802-804

Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jul;80(7):2063-2068.

Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasiaka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;91(3):827-836.

Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau

disease and multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):1938-44.

Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. Ann Chir. 2006 Dec;131(10):626-630.

Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. World J Surg 2008; 32: 863 - 874

Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. Surgery 2003; 134: 1020 - 1028

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. Clinical Nuclear Medicine 2006;31(1):39-41.

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. J Natl Cancer Inst. 2003 Aug 20;95(16):1196-204.

Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet. 2009;19(15):3011-3020.

Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139

Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identyfikacja nowych mutacji SDHD u pacjentów z phaeochromocytoma i/lub paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with phaeochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461

Cascon, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; LeandroGarcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.

Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently

sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.

Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.

Castellano M, Mori L, Giacchč M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011 Jun 19;43(7):663-7.

Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123

Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097-1104

Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ-line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066.

de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30

DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*. IARC Press, Lyon 2003

Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488

Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, Kemnitz J, Grosse H, von zur Mühlen A. Surgical aspects of familial pheochromocytoma. *Horm Metab Res - Suppl* 1989; 21 (Suppl): 34 - 38

Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996;66:1565-1573

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-

Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-1879

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec 21;18(1):97-111.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, King KS, Vocke CD, Linehan WM, Bratslavsky G, Pacak K. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs depending to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):375-84.

Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579

Erlic Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligórski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):308-13.

Erlic Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours.. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):741.

Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner

C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. Clin Cancer Res. 2009 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13

Erlic Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? Clin Endocrinol (Oxf). 2008 epub ahead

Favier, J.; Briere, J.J.; Strompf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. Horm Res. 2005;63(4):171-179.

Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. Journal of Internal Medicine 1994;236:675-677

Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu_Alue recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. Hum Mutat. 2009 May;30(5):776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hufner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine

neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. Hum Mutat. 2011 Jan;32(1):51-8.

Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med. 1992 Oct 1;327(14):1033.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? Surgery 1996;120:1076-79

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynak, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. Ann Med Interne (Paris). 1992;143(2):94-97.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespín M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra_adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. Cancer Res. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.

Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF Phaeochromocytoma, new genes and screening strategies. Clinical Endocrinology 2006;65(6):699-705

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. Am J Hum Genet 2001;69:1186-1197

Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug;1073:112-121.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008 Apr;35(4):376-379.

Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HPH, Eng C. Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in non-familial pheochromocytomas. Cancer Res 2000;60:6822- 6825.

Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paragangliom system. Armed Forces Institute of Pathology 1974

Grumolato, L.; Elkahouloun, A.G.; Ghzili, H.; Alexandre, D.; Coulouarn, C.; Yon, L.; Salier, J.P.; Eiden, L.E.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. Endocrinology. 2003 Jun;144(6):2368- 2379.

Guerin, M.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Pierre, A.; El-Yamani, F.Z.; Montero-Hadjadje, M.; Dubessy, C.; Magoul, R.; Lihrmann, I.; Anouar, Y.; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implikacje dla diagnozy i rokowania guza chromochłonnego. Regul Pept. Nov 30;165(1):21-29.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. Regul Pept. 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. Ann N Y Acad Sci. 2006b Jul;1070:309-312.

Guillemot, J.; Anouar, Y.; Montero-Hadjadje, M.; Grouzmann, E.; Grumolato, L.; Roshmaninho-Salgado, J.; Turquier, V.; Duparc, C.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Klein, M.; Muresan, M.; Chow, B.K.; Vaudry, H.; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer*. 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.

Guillemot, J.; Barbier, L.; Thouennon, E.; Vallet-Erdtmann, V.; Montero-Hadjadje, M.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Plouin, P.F.; Seidah, N.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006d Aug;1073:527-532.

Guillemot, J.; Compagnon, P.; Cartier, D.; Thouennon, E.; Bastard, C.; Lihrmann, I.; Pichon, P.; Thuillez, C.; Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Anouar, Y.; Kuhn, J.M.; Yon, L.; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT₄) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-290.

Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57

Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475.

Hoegerle S, Nitzsche E, Altehöfer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of ¹⁸F-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of pheochromocytomas Radiology 2002;22:507-512.

Hoegerle S, Ghanem N, Altehoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for detection of glomus tumors: comparison to MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-694.

Janetschek G, Finkentstet G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HPH. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. J Urol 1998;160:330-334

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies C, Bergenfelz A, Reider H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type I families. World J Surg 2001;25:610-616

Lamarre-Cliche, M.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Billaud, E.; Baudin, E.; Luton, J.P.; Plouin, P.F. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2002 Nov;57(5):629-634.

Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. J Pediatr Surg. 2007;42:1291-4

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. Lancet. 2005;366:665-75

Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Nguyen Thanh P, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3999 - 4003.

Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. Hum Mol Genet 2002;11:2347-2354

Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Endocrine Related Cancer, w druku.

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995 Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens 2002; 4:62-72

Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Ciriaco C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should *SDHC* gene analysis be included? J Med Genet 2007;44:586-587

Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvet A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline *SDHD* mutation in paraganglioma of the spinal cord. Oncogene 2001;20:5084-5086

McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C. Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits *SDHB* and *SDHD* in hereditary paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:5694-9.

Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *urology*. 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the SDHD gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314

Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):10351041. Epub 2008 Sep 15

Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):363-7.

Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma_pheochromocytoma syndromes characterized by SDHB, SDHC and SDHD mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*, IARC Press, Lyon 2003

Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.

Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2007;357:1311-5

Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedeker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologe*. 2007;104:119-26

Neumann HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466

Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94-97

Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G.

Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351-1358

Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-2610

Neumann HPH. Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag 2002.

Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie. Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002

Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere. Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315364.

Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 JAMA 1995;274:1149-1151.

Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw-Hill Companies 2011

Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): Rare Kidney Diseases. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, tom 136, str. 193-207.

Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A,

Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650-6.

Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):37-44

Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268-270

Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92-94.

Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. [18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6-8

Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813-820

Peczkowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

Peczkowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikla BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas

associated with a germline SDHC mutation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:111-5

Peczowska M, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksamić-Białoszeńska E, Rosłonowska E, Prejbisz A, Januszewicz M, Michałowska I, Ciwła J, Furmanek M, Walecki J. Pheochromocytoma in children and adolescents based on the Polish Pheochromocytoma registry. Ann Diagn Paed Pathol 2007;11:15-20

Pick L. Ganglioma embryonale sympathicum. Eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. Berliner klinische Wochenschrift 1912;49:16-22

Pigny, P.; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. Ann Endocrinol (Paris). Mar;71(2):76-82.

Pigny, P.; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. Ann Endocrinol (Paris). Mar;71(2):76-82.

Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel_Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007

Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Chatellier, G.; Billaud, E.; Azizi, M.; Grouzmann, E.; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Mar; 42 (3): 289-294.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Grouzmann, E.; Azizi, M.; Denolle, T.; Comoy, E.; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine

excretion in patients with adrenal or ectopic pheochromocytoma. J Hypertens Suppl. 1991 Dec; 9 (6): S272-273.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Rougeot, M.A.; Comoy, E.; Menard, J.; Corvol, P. Plasma renin activity in pheochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. J Hypertens. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugaye, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for pheochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma (author's transl)]. Nouv Presse Med. 1981a Mar 7;10(11):869-872.

Plouin, P.F.; Duclos, J.M.; Menard, J.; Comoy, E.; Bohuon, C.; Alexandre, J.M. Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. Br Med J (Clin Res Ed). 1981b Mar 14;282(6267):853-854.

Plouin, P.F.; Menard, J.; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with pheochromocytoma given metoclopramide. Lancet. 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boulblil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1480-1486.

Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. Nat Genet 2010;43:229-233

Reach, G.; Thibonnier, M.; Simon, A.; Plouin, P.F.; Parienty, R.; Pradel, J.; Wellers, M.; Siboulet, J.; Alexandre, J.H.; Corvol, P.; Milliez, P. [Pheochromocytoma: localisation by

computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH. Das Phäochromozytom - noch immer eine Herausforderung. *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339

Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M,

Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63

Schiavi F, Savvoukidis T, Trabalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome:

SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:190-7.

Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat.* 2010 Jun;31(6):761-2.

Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41-51

Stenstrom G, Svarsdudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232

Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281

Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.

Thouennon, E.; Elkahloun, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology

of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4865-4872.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer.* Sep;17(3):637-651.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* Nov;30(8):1383-1389.

Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.

Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2262-9.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-

deoxyglucose, and 18F- fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4757-67.

Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. Arch Pathol Lab Med 2008;132:1272-1284

Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. Lancet 1989;2:1291-1294

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derkx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bru ne AP, Maher ER, Tissier F, M atchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):764-71

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. J Urol. 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol. 1999 Nov;162(5):1582-6.

Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. J Urol. 2000 Jul;164(1):14-7.

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. British Journal of Surgery 2005;92(6):719-23

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy-results of 560 procedures in 520 patients. Surgery 2006;140:943-8

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. World Journal of Surgery 2006;30: 1-10.

Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. World J Surg 2002;26:1005- 1012

Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;24(3):371-87

Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. Trends Endocrinol Metab. 2001 May-Jun;12(4):173-8

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima_Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*. 2010 Dec 15;304(23):2611-9.

Yon, L.; Guillemot, J.; Montero-Hadjadje, M.; Grumolato, L.; Leprince, J.; Lefebvre, H.; Contesse, V.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2579-2585.

Zantour, B.; Guilhaume, B.; Tissier, F.; Louvel, A.; Jeunemaitre, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertagna, X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):433-438